

Aus der Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

Einfluss oraler Antikoagulantien auf die Rekanalisierungsrate großer cerebraler Gefäßverschlüsse

Dissertation zum Erlangen des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von: Claudia Johanna Riehle

geb. am 04.12.1990 in Stuttgart

Gedruckt mit freundlicher Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

INHALTSVERZEICHNIS

1	Zusammenfassung	1
1.1	Einfluss oraler Antikoagulantien auf die Rekanalisierungsrate großer cerebraler Gefäßverschlüsse	1
1.2	Influence of oral anticoagulants on the recanalization of large vessel intracranial occlusion	2
2	Einleitung und Hintergrund	3
2.1	Der ischämische Schlaganfall.....	3
2.1.1	Definition und Epidemiologie.....	3
2.1.2	Pathomechanismus.....	3
2.1.3	Diagnostik	5
2.1.4	Akuttherapie.....	7
2.2	Schlaganfall durch große Gefäßverschlüsse	9
2.2.1	Klinisches Bild.....	9
2.2.2	Besonderheiten bei Hirninfarkten durch große cerebrale Gefäßverschlüsse	11
2.3	Antikoagulantien	13
2.3.1	Hämostase.....	13
2.3.2	Thrombusbildung bei Schlaganfall	14
2.3.3	Veränderung der Hämostase unter oralen Antikoagulantien	16
2.3.4	Akuter ischämischer Schlaganfall unter Therapie mit oralen Antikoagulantien.....	19
3	Fragestellung	21
4	Material und Methoden.....	22

4.1	Studiendesign und Studienpopulation	22
4.2	Mechanische Rekanalisierung.....	25
4.3	Datenerhebung.....	26
4.4	Studienendpunkte.....	28
4.5	Statistische Analyse.....	29
5	Ergebnisse	30
6	Diskussion	39
7	Abkürzungsverzeichnis	48
8	Abbildungsverzeichnis	49
9	Tabellenverzeichnis.....	50
10	Literaturverzeichnis.....	51
11	Danksagung	62

1 Zusammenfassung

1.1 Einfluss oraler Antikoagulantien auf die Rekanalisierungsrate großer cerebraler Gefäßverschlüsse

Hintergrund: Ziel der hier vorgestellten Studie war, den Einfluss oraler Antikoagulantien (OAK) auf die Rekanalisierungsrate großer cerebraler Gefäßverschlüsse zu bestimmen.

Methoden: Wir analysierten retrospektiv Daten von 244 konsekutiven Patienten, welche aufgrund eines großen Gefäßverschlusses am Universitätsklinikum des Saarlandes unter Verwendung des Solitaire-Stent-Retrievers rekanalisiert wurden. Primärer Studienendpunkt war dabei die Rekanalisierungsrate unter Berücksichtigung der postinterventionellen Reperfusion des Gefäßverschlusses und das klinische Ergebnis anhand der NIHSS- sowie mRS-Skala bei Entlassung.

Ergebnis: 27 Patienten befanden sich unter Therapie mit OAK (Gruppe A), 95 Patienten unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (Gruppe B) sowie 122 ohne antikoagulative oder aggregationshemmende Therapie (Gruppe C). Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rekanalisierungsrate innerhalb der unterschiedlichen Studiengruppen (A: 74% vs. B: 73,7% vs. C: 63,1%) konnte nicht bestätigt werden. Jedoch fiel in Gruppe A ein hoher Anteil vollständig nicht rekanalisierbarer Gefäßverschlüsse (TICI 0) auf (A: 18,5% vs. B: 10,5% vs. C: 14,8%) mit einer signifikant höheren mRS-Rate bei Entlassung (A: 4,6 vs. B: 4,0 vs. C: 3,6 $P=0.009$) und einem nicht signifikanten Trend zu höheren NIHSS-Werten (A: 18 vs. B: 14 vs. C: 12).

Diskussion: Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien zeigen keinen signifikanten Unterschied der Gesamtrekanalisierungsrate. Jedoch sind Patienten unter Therapie mit OAK nahezu doppelt so häufig von einem nicht rekanalisierbaren Gefäßverschluss ohne postinterventionelle Perfusion (TICI 0) betroffen und zeigen signifikant schlechtere mRS-Werte und damit ein schlechteres klinisches Endergebnis.

1.2 Influence of oral anticoagulants on the recanalization of large vessel intracranial occlusion

Background: The aim of this study was to explore the success of endovascular procedures in large vessel occlusion treated in the setting of oral anticoagulation (OAK) in comparison with patients without previous anticoagulant or antiplatelet therapy.

Methods: We analyzed data from 244 consecutive patients treated with endovascular recanalization (Solitaire-Stent-Retriever) at the University of Saarland. Primary outcome measures were recanalization success according to the TICI- Scale, the National Institutes of Health Stroke Scale at discharge and the Modified Rankin Score at discharge.

Results: Of 244 patients treated, 27 patients were under anticoagulant therapy (group A), 95 under antiplatelet therapy (group B) and 122 patients (group C) without anticoagulant or antiplatelet therapy at admission. There was no significant difference concerning the recanalization rate after endovascular treatment in all groups (A: 74% vs. B: 73,7% vs. C: 63,1%). However, patients treated with OAK showed no post interventional blood flow (TICI 0) in 18,5% compared with patients under antiplatelet therapy (10,5%). There was a significant increase of the mRS at discharge in patients treated with OAK (A: 4,6 vs. B: 4,0 vs. C: 3,6 $P=0.009$) and a non-significant trend towards higher NIHSS in group A (A: 18 vs. B: 14 vs. C: 12).

Interpretation: Patients presenting with large vessel occlusion in the setting of oral anticoagulation had a similar recanalization rate compared to patients without previous anticoagulant or antiplatelet therapy. However, patients treated with OAK tended to show no antegrade blood flow (TICI 0) beyond the point of vessel occlusion after recanalization (A: 18,5% vs. B: 10,5% vs. C: 14,8%) leading to a significant increase of the Modified Rankin Scale at discharge and a worse clinical outcome.

2 Einleitung und Hintergrund

2.1 Der ischämische Schlaganfall

2.1.1 Definition und Epidemiologie

Als Schlaganfall wird ein akut einsetzendes, fokal neurologisches Defizit vaskulärer Genese bezeichnet. Dabei handelt es sich in etwa 80% um ischämische Infarkte und in etwa 20% um intrakranielle Blutungen [1, 2].

Dem ischämischen Schlaganfall liegt eine Durchblutungsstörung zugrunde, welche im Folgenden zu einer Minderperfusion des betroffenen Gewebes und somit zu einer unzureichenden Sauerstoffversorgung führt [2, 3].

Epidemiologische Daten zeigen, dass sich in Deutschland jährlich ca. 196000 erstmalige und 66000 wiederholte Schlaganfälle ereignen (Todesursachenstatistik 2008, Statistisches Bundesamt). Somit ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache sowie der häufigste Grund für Langzeit-Morbidität und Langzeitbehinderung in Deutschland [4].

Das mittlere Erkrankungsalter bei Erstmanifestation lag im Jahr 2016 laut dem Berliner Schlaganfallregister bei ca. 72,5 Jahren [5]. Im Rahmen des demographischen Wandels ist auch in Zukunft von einer deutlichen Zunahme der Schlaganfälle auszugehen. Laut einer 2008 veröffentlichten Arbeit für das Land Hessen, wird die Gesamtzahl der Schlaganfallpatienten bis zum Jahr 2050 um 68% steigen [6]. Die damit verbundenen Kosten stellen das Gesundheitssystem vor neue Herausforderungen.

So betrugen 2004 die Kosten für die Schlaganfallversorgung in Deutschland 7,1 Milliarden Euro, die Gesamtkosten pro Fall lagen 2004 bei 43.000 Euro („lifetimecost“) [7].

2.1.2 Pathomechanismus

Die 1993 in der klinischen Studie „*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*“ (TOAST) entwickelte TOAST-Klassifikation teilt ischämische Schlaganfälle nach

deren Pathomechanismus in fünf Untergruppen ein [8]: mikroangiopathisch, makroangiopathisch, kardioembolisch, Schlaganfälle anderer sowie unklarer Ätiologie. Diese Einteilung dient nicht alleinig der Beurteilung von Risikofaktoren für weitere Schlaganfälle, sondern beeinflusst zudem entscheidend die Prognose und Wahl der Therapie [8]. Mit der TOAST-Klassifikation wurde das erste, auf dem Schlaganfallmechanismus basierende Klassifikationssystem entwickelt, welches bis heute eines der am häufigsten verwendeten Systeme darstellt [9].

Mikroangiopathische Schlaganfälle betreffen vorwiegend die kleinen, penetrierenden Arteriolen, welche die zentrale weiße Substanz der Groß- und Kleinhirnhemisphären, die Stammganglien sowie den Hirnstamm versorgen [10]. Das pathophysiologische Korrelat degenerativer Mikroangiopathien ist das Auftreten lakunärer Infarkte sowie diffuser Schädigungen der subkortikalen weißen Substanz (Leukoaraiose) [11, 12].

Makroangiopathische Schlaganfälle entstehen in der Regel aufgrund von atherosklerotischen Plaques in den großen hirnversorgenden Arterien. Laut TOAST-Klassifikation müssen diese Plaques mehr als 50% des Gefäßdurchmessers einnehmen. Im Verlauf kann es zur Ruptur der Plaques mit lokaler Thrombusbildung, zu einer Auflagerung auf schon bestehenden Plaques oder einer Embolie in hirnversorgende Arterien kommen [10, 13].

Kardioembolische Schlaganfälle machen ungefähr 15-30% der ischämischen Schlaganfälle aus und sind mit einer erhöhten Mortalität sowie einer größeren Anzahl an Rezidiven vergesellschaftet [14]. Ein Schlaganfall kardioembolischer Genese liegt dann vor, wenn eine relevante kardiale Emboliequelle identifiziert werden kann und makroangiopathische Veränderungen als Ursache ausgeschlossen sind [13]. Dabei wird zwischen Emboliequellen hohen Risikos (Vorhofflimmern, mechanische Herzklappe, dilatative Kardiomyopathie) sowie Emboliequellen niedrigen Risikos (Mitralklappenstenose, bioprothetische Herzklappe) unterschieden [10, 14].

Zu der Gruppe der Schlaganfälle anderer Genese gehören neben der spontanen und traumatischen Dissektion die Gruppe der Vaskulitiden, hämatologische

Erkrankungen sowie Gerinnungsstörungen, mitochondriale Zytopathien und Thrombosen venöser Blutleiter oder duraler Sinus [10, 13].

Schlaganfälle unklarer Ätiologie können aufgrund einer unzureichenden Diagnostik oder mehrerer potentiell bestehender Ursachen keiner der zuvor genannten Gruppen zugeordnet werden [8].

Der größte Anteil ischämischer Schlaganfälle (ca. 50-55%) geht dabei aus kardioembolischen Quellen oder einer makroangiopathischen Gefäßveränderung mit arterio-arterieller Embolie hervor [15]. Dabei sind Verschlüsse großer hirnversorgender Arterien mit einem Anteil von ca. 28,7% häufig [16] und bedürfen einer effektiven und schnellen Diagnostik.

2.1.3 Diagnostik

Das Muster einer zerebralen Schädigung im Rahmen eines ischämischen Schlaganfalls bestimmt im Folgenden entscheidend den Behandlungsverlauf [17]. Dabei ist die Diagnostik des zugrundeliegenden Schlaganfall-Subtyps ein entscheidender Faktor für den folgenden therapeutischen Ansatz [18].

Aufgrund des engen Zeitfensters zur Therapie, ist bei einer akuten zerebralen Ischämie eine möglichst zeit- und informationseffektive Diagnostik nötig [19-21].

In der Bildgebung ischämischer Schlaganfälle ist die Computertomographie (CT) die weltweit am weitesten verfügbare Methode [22]. Bei Patienten, die geeignete Kandidaten für eine systemische Thrombolyse darstellen, genügt eine native cranielle Computertomographie ohne ergänzende Bildgebung zum Ausschluss einer intracerebralen Blutung vor dem Beginn der Therapie [23, 24]. Auch die Magnetresonanztomographie liefert bei geeigneten Sequenzen eine gleichwertige Sensitivität im Ausschluss von akuten intracerebralen Blutungen [25, 26].

Allerdings können dadurch keine weiteren Informationen gewonnen werden, wie sie beispielweise zur Evaluation eines endovaskulären Therapieansatzes

benötigt werden. Hierzu muss zunächst die genaue Verschlusslokalisation erfasst werden, wozu verschiedene weitere bildgebende Verfahren nötig sind: 1) eine CT-Angiographie, 2) eine Duplexsonographie oder eine 3) MR-Angiographie [24].

Bislang ist kein einheitliches Vorgehen in Bezug auf die Selektion von Patienten definiert, welche für eine mechanische Rekanalisierung in Betracht kommen [27]. Übergreifendes Ziel der Reperusionsbehandlung ist es, dass vom Gewebeuntergang bedrohte aber noch vitale Gewebe, die sogenannte Penumbra, zu retten. Ein günstiges Penumbra-Profil liegt dabei bei Patienten mit kleinem Infarktkern und großer Penumbra vor [28].

Mehrere große Studien konnten zeigen, dass der Nachweis eines proximalen Gefäßverschlusses [29] sowie der schnelle und effektive Ausschluss von Patienten mit einem großen Infarktkern im Rahmen einer endovaskulären Rekanalisierung zu besseren klinischen Langzeitergebnissen führt [30-32].

Zur Quantifizierung der Größe einer ischämischen Läsion diene dabei die ASPECTS-Skala, welche das Versorgungsgebietes der A. cerebri media in 10 Areale aufteilt. Eine unauffällige cranielle Computertomographie ohne Infarktfrühzeichen erhält volle 10 Punkte, während für jeden Abschnitt, der von Infarktfrühzeichen betroffen ist, ein Punkt abgezogen wird. Ein Wert von 0 Punkten entspricht somit einer diffusen Schädigung im gesamten Versorgungsgebiet der A. cerebri media [33, 34].

Signifikant positive Therapieeffekte im Rahmen einer mechanischen Rekanalisierung zeigten sich dabei bei ASPECTS-Werten im Bereich von 6-10 Punkten [27, 30, 35-37]. Des Weiteren fielen Patienten mit einem guten leptomeningealen Kollateralstatus durch bessere klinische Ergebnisse nach Rekanalisierung auf [27, 30, 38].

Auch in Zukunft bleibt es zu bestimmen, welche bildgebende Diagnostik im Rahmen eines großen Gefäßverschlusses sinnvoll und nötig ist, um Patienten zu identifizieren, die von einer mechanischen Rekanalisierung profitieren könnten [27].

2.1.4 Akuttherapie

Die Behandlung entgleister physiologischer Parameter stellt in der Therapie des ischämischen Schlaganfalls die Grundlage dar und bestimmt entscheidend den klinischen Behandlungsverlauf. Neben einer erfolgreichen Basistherapie muss eine frühzeitige und spezifische Akuttherapie eingeleitet werden [2]. Komplikationen müssen erkannt und behandelt sowie eine frühe Sekundärprophylaxe und rehabilitierende Therapie begonnen werden [2].

Die Wiederherstellung des antegraden Blutflusses durch Eröffnung des okkludierten Gefäßlumens ist das übergreifende Behandlungsziel in der Therapie des ischämischen Schlaganfalls [39].

So zeigten Patienten mit ischämischem Schlaganfall, welche eine systemische Thrombolyse erhielten, im Vergleich zur Kontrollgruppe ein besseres klinisches Ergebnis nach drei Monaten [39, 40].

Jedoch ist das Zeitfenster zur Thrombolyse auf 4,5 Stunden begrenzt und Thromben in großen Gefäßverschlüssen sind relativ resistent gegenüber dem Gewebsplasminogenaktivator [41-43]. So können Verschlüsse im Bereich der A. carotis interna nur in 10-15% der Fälle mit alleiniger systemischer Thrombolyse rekanalisiert werden [39, 44, 45].

Deshalb haben intraarterielle und katheterassoziierte Verfahren innerhalb der letzten Jahre stetig an Bedeutung gewonnen.

Eine signifikante Verbesserung des klinischen Ergebnisses nach ischämischem Schlaganfall zeigte sich bei der intraarteriellen Fibrinolyse-Therapie, welche auch bei Vorliegen großer Gefäßverschlüsse Rekanalisierungsraten von bis zu 66% in der A. cerebri media [46, 47] aufwies. Jedoch geht diese mit einem erhöhten Risiko von hämorrhagischen Transformationen einher [42, 46-48].

Auch die sogenannte Bridging-Therapie, bestehend aus intravenöser und intraarterieller Thrombolyse, zeigte in Metaanalysen hohe Rekanalisierungsraten (63,9-75,0%). Symptomatische intracerebrale Blutungen traten dabei in 8,6% der Fälle auf [49, 50]. Kontrollgruppen, welche mit alleiniger systemischer

Thrombolyse behandelt wurden, wiesen jedoch kein signifikanten Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität auf [51].

Um die endovaskuläre Rekanalisierungsrate großer Gefäßverschlüsse weiter zu verbessern, wurden zahlreiche Instrumente entwickelt [52], die sich zum einen durch das technische Design, sowie durch den Zugangsweg zum Blutgerinnsel, von distal oder proximal unterscheiden [53]. Dabei können mechanische Retrieval- und Stent-Retriever-Systeme von Systemen zur perkutanen transluminalen Angioplastie und Stenteinlage oder Thrombusaspiration unterschieden werden.

Da der Schwerpunkt der hier vorgestellten Arbeit auf der Rekanalisierung großer Gefäßverschlüsse liegt, soll im Folgenden kurz auf die verschiedenen Rekanalisierungsverfahren sowie deren Vor- und Nachteile eingegangen werden.

Eines der ersten zur Rekanalisierung entwickelten Systeme ist der Merci-Retriever® (Concentric Medical) [53]. Ein darin enthaltener Nitinoldraht wird nach Freisetzung aus dem Katheter in den Thrombus eingebracht und soll diesen beim Zurückziehen extrahieren [54-56]. Dabei können Rekanalisierungsraten von bis zu 43-46% erzielt werden, welche sich in Kombination mit gleichzeitiger intraarterieller rtPA-Gabe auf bis zu 69,5% steigern lassen [54, 55]

Die perkutane transluminale Angioplastie und Stenteinlage stellt ein weiteres, zur Rekanalisierung entwickeltes System dar, welches den Thrombus mit Hilfe eines Stents an die Gefäßwand drückt, und somit eine sofortige Wiederherstellung des Blutflusses erlaubt [54, 57]. Jedoch konnte sich dieses System aufgrund eines erhöhten Risikos von In-Stent Stenosen, sowie einer lebenslangen Aggregationshemmung nicht durchsetzen [52, 57].

Rekanalisierungssysteme mit Thrombusaspiration, wie das Penumbra-System können von proximal an einen Gefäßverschluss angenähert werden. Anschließend findet eine mechanische Fragmentierung des Gerinnsels unter kontinuierlicher Aspiration statt [53, 54, 57]. Bei diesem Verfahren zeigten sich Rekanalisierungsraten von 81,6% [58].

In der hier vorgestellten Studie wurde das Solitaire Stent-Retriever System® (ev3 Inc, Irvine, CA, USA) verwendet. Dieses besteht aus einem selbst expandierenden Stent, welcher mittels Führungskatheter in den Gefäßverschluss eingebracht wird, wobei die Fragmente des Thrombus im engen Maschenwerk des Stents hängen bleiben und so extrahiert werden [59-61]. Dabei ermöglicht das Solitaire-System durch Einbringen eines Stents die sofortige Wiederherstellung des antegraden Blutflusses und minimiert durch Kompression die Ablösung und Verschleppung von Thrombusmaterial in Seitenäste des Gefäßsystems [54, 57]. Das Auftreten postinterventioneller intracerebraler Blutungen ist mit dem neuen Solitaire-Stent (2%) im Vergleich zum Merci-Retriever (11%) weniger häufig, bei einer hohen Rekanalisierungsrate (83-88,8 %) [54, 61, 62].

Die verschiedenen Systeme zur Rekanalisierung großer Gefäßverschlüsse weisen vielversprechende Rekanalisierungsraten auf. Deshalb wird es in Zukunft immer wichtiger äußere Einflussfaktoren und Auswahlkriterien festzulegen, die einen Rekanalisierungserfolg gefährden könnten.

2.2 Schlaganfall durch große Gefäßverschlüsse

2.2.1 Klinisches Bild

Die Symptomatologie eines ischämischen Schlaganfalls kann anhand der NIHSS-Skala (National Institutes of Health Stroke Scale) quantitativ beurteilt werden und reicht von 0 (= keine Symptome) bis 42 (= Maximum) Punkte [1]. Dabei sind schwere Schlaganfälle mit einem Wert von ≥ 12 in der Regel durch Gefäßverschlüsse großer hirnversorgender Gefäße verursacht [54].

Die Symptome sind je nach betroffenem Gefäßterritorium sowie Infarktmuster vielfältig und reichen von einer fluktuierenden, passageren Symptomatik bis zu einer persistierenden Hemiparese oder Hemihypästhesie, Aphasie, Apraxie, Neglect, Kopf- sowie Blickwendung oder Vigilanzstörung [63]. Im Folgenden soll deshalb kurz auf die wichtigsten Syndrome näher eingegangen werden.

Läsionen im Karotisstromgebiet sind oft von einer Blick- und Kopfwendung nach ipsilateral, einer kontralateralen Hemiparese sowie Hemihypästhesie, einer Hemianopsie, Aphasie, Apraxie oder Neglect begleitet [63-66].

Ein Gefäßverschluss des vorderen Anteils der A. cerebri media kann dabei zu einer kontralateralen, brachiofazial betonten Hemiparese führen, die mit einer Broca-Aphasie (dominante Hemisphäre) oder Dysarthrie einhergehen kann. Gefäßverschlüsse im oberen Anteil der A. cerebri media können zudem von einem visuellen Neglect oder einer konjugierten Blickparese zur kontralateralen Seite begleitet sein. Ein Verschluss des unteren Anteils ist durch eine homonyme Hemianopsie zur kontralateralen Seite oder eine begleitende Wernicke-Aphasie gekennzeichnet [63-65, 67]. Ein Kompletverschluss der A. cerebri media, welcher das gesamte Versorgungsgebiet der Arterie betrifft, wird als maligner Mediainfarkt bezeichnet. Dieser zeichnet sich durch eine Kombination der oben genannten Symptome aus. Der klinische Verlauf eines malignen Mediainfarktes hängt entscheidend von der Ausbildung eines reaktiven Hirnödems ab, welches therapeutisch unter anderem durch eine Hemikraniektomie behandelt wird. Häufig ist der zugrundeliegende Verschluss im proximalen Anteil der A. cerebri media oder im distalem Anteil der A. carotis interna (Karotis-T) lokalisiert [65, 68].

Bei Beteiligung des A. cerebri anterior Stromgebietes liegt oftmals eine kontralaterale, beinbetonte Hemiparese sowie Hemihypästhesie vor, dabei können die Symptome von einer Blasenleerungsstörungen oder Broca-Aphasie begleitet sein [65, 69].

Ein Verschluss der A. vertebralis oder A. basilaris führt typischerweise zu Drehschwindel, welcher mit einer Stand- oder Gangataxie einhergehen kann. Des Weiteren können bilaterale Sensibilitätsstörungen oder Paresen mit gekreuzten motorischen oder sensiblen Ausfällen, einer homonymen Hemianopsie nach kontralateral, Augenmotilitätsstörungen, Spontan- oder Blickrichtungsnystagmen sowie eine Vigilanzminderung auftreten [63-65].

2.2.2 Besonderheiten bei Hirninfarkten durch große cerebrale Gefäßverschlüsse

Bis zu 60-80% der Patienten mit einem Verschluss großer hirnversorgender Arterien im vorderen Stromgebiet erreichen innerhalb von 90 Tagen keine funktionelle Unabhängigkeit (mRS von 0-2 Punkten) trotz Thrombolyse mit Geweb plasminogenaktivator [30, 37, 44]. So weisen Patienten mit einem Verschluss großer intracerebraler Arterien abhängig vom Verschlussort Mortalitätsraten zwischen 24% und 50% auf [70].

Innerhalb der letzten Jahre wurden zahlreiche große Studien durchgeführt, die bestätigten, dass endovaskuläre Therapieverfahren im Gegensatz zur intravenösen Thrombolyse bei proximalen Verschlüssen hirnversorgender Arterien mit deutlich höheren Rekanalisierungsraten sowie einem besseren klinischen Endergebnis assoziiert sind [71, 72].

Zwar konnten drei große Studien, welche 2013 veröffentlicht wurden (MR RESCUE, SYNTHESIS und IMS III) aufgrund eines langen Zeitfensters zur Rekanalisierung, einer inadäquaten Patientenselektion sowie der Verwendung älterer Generationen von Stent-Retriever-Systemen zunächst keinen signifikanten Vorteil mechanischer Rekanalisierungsverfahren gegenüber einer intravenösen Thrombolyse mit Geweb plasminogenaktivator aufzeigen [28, 37, 44, 73]. Wissen über diese methodischen Schwächen führte jedoch in folgenden Studien zu einer Verbesserung des Studiendesigns.

So wurde Anfang 2015 mit der MR CLEAN-Studie erstmals ein signifikanter Nutzen mechanischer Rekanalisierungssysteme gegenüber einer alleinigen Standardtherapie mit systemischer Thrombolyse gezeigt. Dabei fand ein Vergleich zwischen Patientengruppen mit radiologisch bestätigten proximalen Verschlüssen des vorderen Stromgebietes statt, welche eine intraarterielle Therapie und eine Standardtherapie erhielten oder mittels alleiniger Standardtherapie behandelt wurden. Insgesamt zeigte sich die intraarterielle Therapie als zuverlässig und sicher im Vergleich zur alleinigen Thrombolyse [37].

Auch in der wenig später publizierten ESCAPE-Studie wurden Patienten mit großen Verschlüssen des vorderen Stromgebietes einer interventionellen

Therapie oder einer alleinigen Standardtherapie unterzogen. Ausschlusskriterium war dabei ein großer Infarktkern oder ein schlechter Kollateralstatus in der kranialen Computertomographie. Aufgrund von signifikant besseren Ergebnissen innerhalb der interventionellen Studiengruppe musste die Studie vorzeitig beendet werden. So zeigte sich in der interventionellen Studiengruppe ein deutlicher Trend zugunsten eines besseren funktionellen Ergebnisses gemessen anhand der modifizierten Rankin-Skala (53% vs. 29,3% $p < 0,001$) sowie eine Reduktion der Gesamtmortalität (10,4% vs. 19% $p = 0,04$) [30].

Drei weitere Studien folgten (EXTEND-IA, SWIFT-PRIME, REVASCAT), welche ebenfalls die Überlegenheit endovaskulärer Therapieverfahren bewiesen. In der 2015 durchgeführten EXTEND-IA-Studie fand ebenfalls ein Vergleich zwischen intraarterieller Therapie und Thrombolyse sowie alleiniger Thrombolyse statt. Dabei wiesen alle Patienten Verschlüsse der A. carotis interna oder der A. cerebri media auf mit einem CT-morphologisch kleinen Infarktkern und potentiell rettbarem Gewebe. Auch diese Studie musste wegen Überlegenheit der endovaskulären Therapieverfahren frühzeitig beendet werden. So zeigte sich in der interventionellen Gruppe eine signifikant höhere Prozentzahl an ischämischen Gefäßterritorien, die nach 24 Stunden eine Reperfusion aufwiesen im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Thrombolyse (median 100% vs. 37% $p < 0,001$) [74].

Auch die SWIFT-PRIME und die REVASCAT Studie musste frühzeitig beendet werden, da sich eine signifikante Reduktion der neurologischen Defizite gemessen anhand der mRS-Skala in der endovaskulären Therapiegruppe zeigte [35, 36].

Große Gefäßverschlüsse, welche mit einer deutlich erschwerten Rekanalisierung assoziiert sind [75, 76], erfordern ein radikaleres therapeutisches Vorgehen mit einer schnellen Wiederherstellung des antegraden Blutflusses [77]. Endovaskuläre Therapieverfahren haben sich dabei bei Verschlüssen proximaler intrakranialer Gefäße, ohne große Ausdehnung des Infarktkernes in der

Bildgebung, als sicher erwiesen und zeigen ein signifikant besseres klinisches Endergebnis [30, 35-37, 74, 78].

2.3 Antikoagulantien

2.3.1 Hämostase

Die primäre Hämostase umfasst die Bildung von Thrombozytenaggregaten und gliedert sich in Thrombozytenadhäsion, Thrombozytenaktivierung sowie Thrombozytenaggregation [79, 80]. Kommt es zu einer Gefäßverletzung treten Blutbestandteile mit adhäsiven Proteinen des Subendothels sowie mit Gewebsthromboplastin exprimierenden Zellen in Kontakt und setzen konsekutiv Granula frei, welche zur weiteren Aktivierung zirkulierender Plättchen sowie der Faktoren XI, VIII und V führen [81].

Erst mit der sekundären Hämostase wird jedoch ein stabiler Fibrinpfropf gebildet [79]. Dabei handelt es sich um ein System proteolytischer Prozesse, welches die Bildung von Fibrin und somit den dauerhafte Defektverschluss zum Ziel hat [80].

Die plasmatische Gerinnung kann zum einen durch Kontakt mit unphysiologischen Oberflächen (intrinsisches System) und folgender Freisetzung von Plättchenfaktor 3 sowie Aktivierung der Faktoren XII, XI, IX und VIII erfolgen oder nach Gefäßverletzungen durch die Freisetzung des Gewebsthromboplastin initiiert werden, welcher Faktor VII aktiviert (extrinsisches System) [79].

Sowohl das intrinsische als auch das extrinsische System führen zu einer gemeinsamen Endstrecke, welche aus der Aktivierung des Faktors X, der Bildung von Thrombin aus Prothrombin und letztendlich der Fibrinogenspaltung zu Fibrin besteht [82]. Ein Gleichgewicht zwischen Koagulation und Fibrinolyse bestimmt im Verlauf die Stabilität des entstandenen Thrombus [83].

In Abb. 1 findet sich eine vereinfachte Darstellung der sekundären Hämostase mit den daran beteiligten proteolytischen Enzymen.

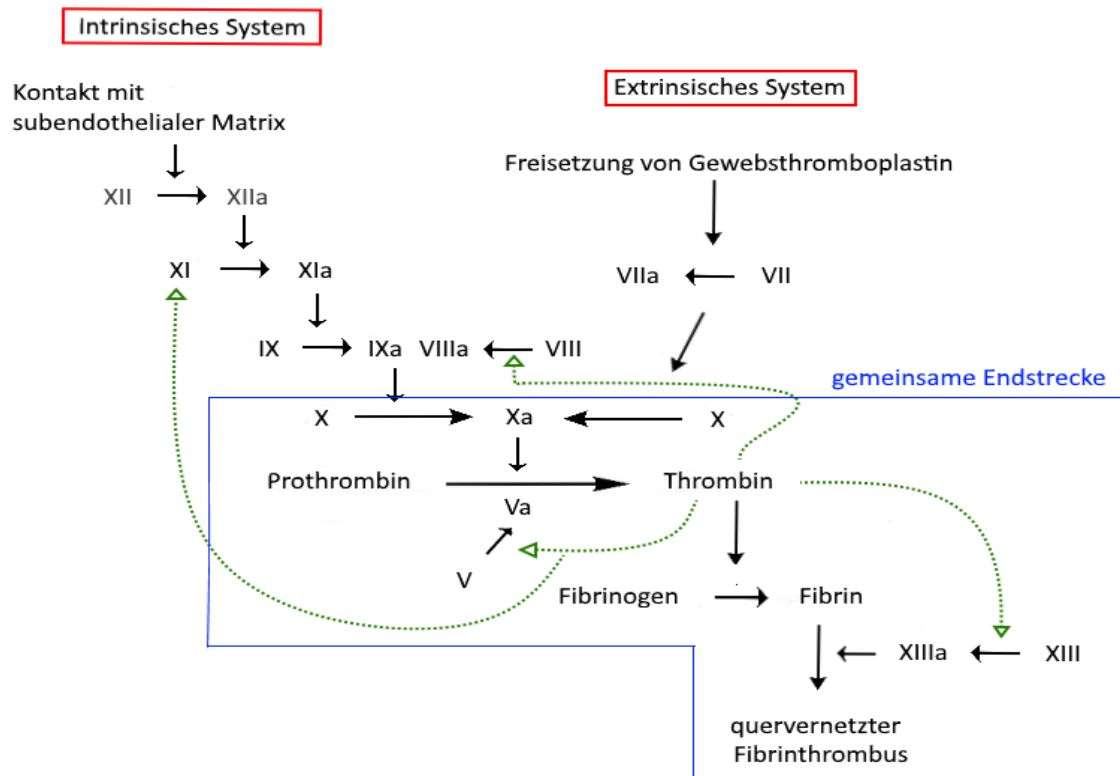


Abbildung 1: Darstellung der sekundären Hämostase, modifiziert aus [84]

2.3.2 Thrombusbildung bei Schlaganfall

Die Aktivierung der Gerinnungskaskade und Bildung eines Blutgerinnsels führt als Endprodukt zur Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin [85] und zur Bildung eines Thrombus.

Anhand eines Kollektivs von 45 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall fanden laborchemische Untersuchungen des venösen Blutes statt. Dabei wurden den Citrat-Plasmaproben der Schlaganfallpatienten, sowie den Proben einer gesunden Kontrollgruppe, humanes Thrombin und Calciumchlorid zugesetzt um eine in vitro Thrombusbildung zu initiieren. Mit Hilfe verschiedener Testverfahren konnte dabei die Durchlässigkeit sowie Dichte des Gerinnsels untersucht werden

und anhand von Absorptionskurven Aufschluss über die Geschwindigkeit der Thrombusbildung gewonnen werden.

Nach Zugabe von Gewebsplasminogenaktivator wurde des Weiteren die Zeit bis zur Thrombolyse gemessen sowie die D-Dimer Konzentration, welche ein Marker des Plasmin vermittelten Fibrinzerfalls darstellt.

Patienten mit ischämischem Schlaganfall fielen dabei im Vergleich zu Kontrollgruppen, durch ein um 30,5% ($p < 0,0001$) vermindertes Fibrin-Porennetzwerk auf. Des Weiteren zeigte das extrahierte Material eine um 20,5% ($p < 0,0001$) kompaktere Struktur und eine um 17,1% ($p < 0,0001$) höherer Thrombus-Masse [85]. Eine hohe Faserdichte sowie ein vermindertes Porennetzwerk waren dabei mit einer langsameren Thrombolyse-Rate assoziiert [86].

Mehrere Studien konnten zeigen, dass bei Verschlüssen intracerebraler Arterien fibrinhaltige Gerinnsel (44%) dominieren, gefolgt von gemischten (30%) sowie erythrozytenreichen (26%) Gerinnseln [87]. Dabei sind komplexe Muster aus Plättchen- und Fibrinablagerungen zu erkennen, die durch große, lineare Ablagerungen kernhaltiger Zellen sowie Erythrozyten durchsetzt sind [88]. Bei dem größten Anteil zerebraler Thromben ist von einer frischen Gerinnselformung auszugehen [89]. Makroangiopathische Schlaganfälle weisen mit einem Durchschnittswert von 50% einen signifikant höheren Anteil an Erythrozyten auf als kardioembolische Schlaganfälle mit 35% ($p = 0,010$) [89].

Im Tiermodell konnte nach Platzierung eines artifiziell hergestellten Thrombus in den hirnersorgenden Gefäßen, eine Rekanalisierung mit Hilfe des Merci-Clot-Retrievers ausgeführt werden. Dabei wurden erythrozytenreiche Thrombi (Gruppe A) mit fibrinreichen Thrombi (Gruppe B) verglichen.

Erythrozytenreiche Gerinnsel imponierten durch eine geringere mittlere Rekanalisierungszeit (15,5 min) im Vergleich zu fibrinreichen (81,5 min) Gerinnseln. Auch die Anzahl der Versuche unterschied sich signifikant zwischen den zwei Gruppen (A: 2,75 vs. B: 4,5). Erythrozytenreiche Gefäßverschlüsse (Gruppe A) konnten zu 100% rekanalisiert werden, fibrinreiche Verschlüsse

(Gruppe B) jedoch nur in 37,5% der Fälle. Insgesamt demonstrierten fibrinhaltige Thrombi eine niedrigere Gesamtrekanalisierungsrate, einen niedrigeren postinterventionellen TICI-Score, und eine längere mittlere Rekanalisierungszeit [90].

Die Studienlage zu Eigenschaften extrahierter Thrombi in Patienten mit akutem Verschluss hirnersorgender Arterien ist bislang begrenzt [87, 88, 91], insbesondere bei Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern. In-vitro Versuche zeigen jedoch, dass Thrombozytenaggregationshemmer einen direkten Einfluss auf die Struktur von Thrombi haben und zu einem lockereren Porennetzwerk mit dickeren Fibrinsträngen führen, welche einer Thrombolyse-Therapie besser zugänglich erscheinen [92].

Ob auch orale Antikoagulantien die Zusammensetzung cerebraler Thrombi beeinflussen und damit einen Einfluss auf die Rekanalisierungsrate großer Gefäßverschlüsse haben ist bislang noch unklar und bedarf weiterer Studien. Im Folgenden soll zunächst die Wirkungsweise oraler Antikoagulantien dargestellt werden.

2.3.3 Veränderung der Hämostase unter oralen Antikoagulantien

Orale Antikoagulantien können je nach Wirkmechanismus in direkte und indirekte Antikoagulantien unterteilt werden [95]. Dabei weisen die verschiedenen Gruppen unterschiedliche Zielstruktur im Gerinnungssystem auf.

In Abbildung 2 findet sich eine schematische Darstellung der Interaktion von oralen Antikoagulantien mit dem plasmatischen Gerinnungssystem.

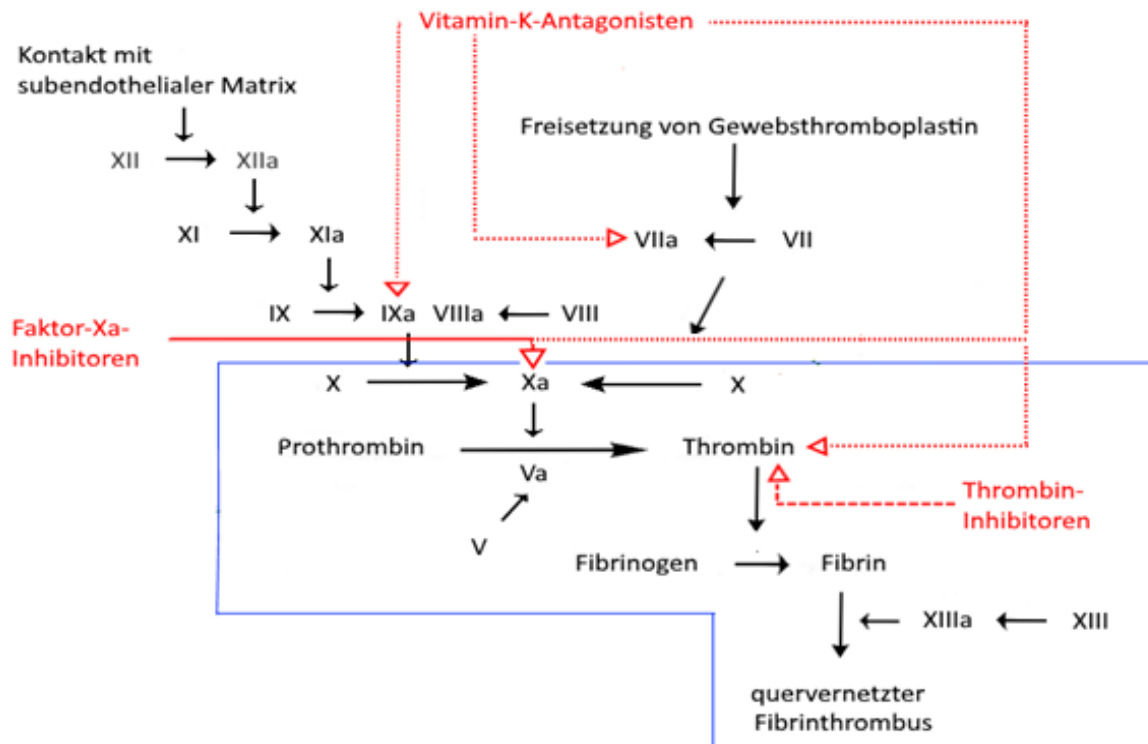


Abbildung 2: Wirkungsweise von oralen Antikoagulantien auf die plasmatische Gerinnung, modifiziert aus [84]

Zur Gruppe der indirekten, oralen Antikoagulantien gehören die Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon (Marcoumar®), Acenocoumarol (Sintrom®) und Warfarin [80].

Aufgrund ihrer Strukturähnlichkeiten mit Vitamin-K wirken Vitamin-K-Antagonisten als kompetitive Inhibitoren der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase und hemmen die Synthese der aktiven Form des Vitamin-K [80]. Als Folge entsteht ein in den Hepatozyten lokalisierter Vitamin-K-Mangel, der die γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie der endogenen Antikoagulantien Protein C und S hemmt [93].

Da die γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X für die Bindung an negativ geladene Phospholipid-Oberflächen im Rahmen der sekundären Hämostase essentiell ist, führen Vitamin-K-Antagonisten zu einer

eingeschränkter Aktivierbarkeit der betroffenen Faktoren (siehe Abb.2) sowie zu einer verminderten Syntheserate [80, 93].

So besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Dosis verabreichter Vitamin-K-Antagonisten und der Syntheserate der Faktoren II, VII, IX und X sowie dem inhibitorischen Protein C und dessen Kofaktor Protein S [94].

Anhand des INR (International Normalized Ratio) kann eine quantitative Bestimmung der Funktionsleistung des extrinsischen Systems der Blutgerinnung erfolgen [95]. Der INR beschreibt dabei die Gerinnungszeit in Relation zur Gerinnungszeit von Normalplasma und wird anhand der Thromboplastinzeit des Patientenplasmas geteilt durch die Thromboplastinzeit des Normalplasmas potenziert mit dem „International Sensitivity Index“ (ISI) bestimmt [96].

Durch Unterbrechung der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten oder Gabe von Vitamin-K ist der antikoagulative Effekt jederzeit reversibel.

Zur Gruppe der direkten oralen Antikoagulantien gehören neben den Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) und Endoxaban (Lixiana®) der Thrombininhibitor Dabigatran (Pradaxa®) [93, 97].

Alle vier Substanzen weisen äußerst stabile pharmakokinetische Eigenschaften auf. Im Gegensatz zu Vitamin-K-Antagonisten ist deshalb keine kontinuierliche Therapieüberwachung nötig [98, 99].

Für den Thrombin-Inhibitor Dabigatran existiert seit Kurzem ein monoklonaler Dabigatran-Antikörper, Idarucizumab (Praxbind®). Durch spezifische Bindung an Dabigatran wird dessen antikoagulative Wirkung innerhalb von Minuten aufgehoben [100]. Ein modifizierter Faktor-Xa, welcher die Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban binden soll und damit ein potentes und spezifisches Antidot darstellt, befindet sich aktuell in der klinischen Phase der Testung [101].

2.3.4 Akuter ischämischer Schlaganfall unter Therapie mit oralen Antikoagulantien

Langzeittherapie mit oralen Vitamin-K-Antagonisten im INR-Zielbereich von 2-3 stellt eine äußerst effektive Strategie zur Prävention des Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern dar [102-104].

Die relative Risikoreduktion eines Re-Infarktes durch Vitamin-K-Antagonisten beträgt dabei bis zu 64% [105].

In Metaanalysen konnte auch die Wirksamkeit direkter oraler Antikoagulantien bestätigt werden und zeigte sogar eine Überlegenheit gegenüber Vitamin-K-Antagonisten, sowohl in Bezug auf die relative Risikoreduktion (bis zu 78%) als auch aufgrund einer geringeren Rate intracerebraler Blutungen [97, 106, 107].

Des Weiteren werden orale Antikoagulantien zur Prävention thromboembolischer Komplikationen bei mechanischem Herzklappenersatz verwendet [104, 108].

Die Anzahl der Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall unter Therapie mit oralen Antikoagulantien nimmt kontinuierlich zu und ist im Vergleich zum Jahr 1981 von 1% auf 3-8% gestiegen [109]. Umso wichtiger ist es die vorgegebenen Therapierichtlinien einzuhalten, um der Entstehung ischämischen Schlaganfällen vorzubeugen.

Orale Antikoagulantien prädisponieren zu Blutungen, welche eine Kontraindikation für die systemische Thrombolyse darstellen [104]. Befindet sich die INR jedoch in einem Bereich von ≤ 1.7 kann eine systemische Thrombolyse erfolgen [110].

Orale Antikoagulantien reduzieren bei Vorhofflimmern signifikant das Risiko eines ischämischen Insults. Jedoch gelingt die richtige Einstellung oft nicht suffizient. Mehrere Studien zeigen dabei, dass Patienten unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten aufgrund von Vorhofflimmern, in 13-43% der Fälle INR-Werte unterhalb des therapeutischen Bereiches ($\text{INR} < 2$) aufweisen [111, 112]

bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall sogar 49-68% [104, 113, 114].

Ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Antikoagulantien und der Rekanalisierungsrate großer Gefäßverschlüsse besteht ist noch unklar.

3 Fragestellung

Aufgrund des demographischen Wandels, ist auch in Zukunft von einer drastischen Zunahme ischämischer Schlaganfälle auszugehen.

Schlaganfälle großer intracerebraler Arterien sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert [70, 72, 115] und zeigen eine erhöhte Resistenz gegenüber einer intravenösen Thrombolyse [41-43].

Zwar bleibt die intravenöse Therapie mittels gewebespezifischem Plasminogenaktivator (rtPA) vorerst Goldstandard in der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls [73], jedoch haben innerhalb der letzten Jahre interventionelle Verfahren bei Verschlüssen großer cerebraler Gefäße entscheidend an Bedeutung gewonnen.

Deshalb ist es umso wichtiger frühzeitig Einflussfaktoren festzulegen, die einen Rekanalisierungserfolg gefährden und so zu einem schlechteren klinischen Ergebnis führen könnten.

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand von epidemiologischen Daten des Schlaganfallregisters der Universität des Saarlandes, den Einfluss oraler Antikoagulantien auf die Rekanalisierungsrate großer Gefäßverschlüsse aufzuzeigen und zu bestimmen, 1) ob im Rahmen einer oralen Antikoagulation eine signifikante Veränderung der Rekanalisierungsrate zu erwarten ist und 2) ob Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien veränderte klinische Ergebnisse nach Rekanalisierung aufweisen.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign und Studienpopulation

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden Daten von 244 Patienten ausgewertet, welche in einem Zeitraum von November 2009 bis März 2012 konsekutiv in der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums des Saarlandes behandelt wurden.

Die Haupt-Einschlusskriterien waren dabei 1) ein Patientenalter von >18 Jahren, 2) das Vorliegen eines akuten ischämischen Schlaganfalls aufgrund eines großen Gefäßverschlusses sowie 3) die Durchführung einer mechanischen Rekanalisierung.

Die Indikation zur mechanischen Rekanalisierung wurde dabei mit Hilfe bildgebender Verfahren, wie der Computertomographie (CT), CT-Angiographie sowie Perfusions-CT unter Berücksichtigung der Kontraindikationen gestellt.

Gemäß der TOAST-Klassifikation wurde die Ätiologie des zugrundeliegenden Schlaganfalles in makroangiopathisch, kardioembolisch sowie Schlaganfälle anderer Ätiologie (z.B. Dissektion) eingeteilt [8]. Weitere diagnostische Untersuchungen zur Sicherung der Ätiologie umfassten unter anderem die Ultraschalluntersuchung der extra- sowie intrakraniellen hirnversorgenden Arterien, eine Echokardiographie, ein Elektrokardiogramm sowie ausführliche Laboruntersuchungen.

Neben den epidemiologischen Basisdaten, wie Alter und Geschlecht wurde des Weiteren die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) sowie die modifizierte Rankin-Skala (mRS) bei initialer Vorstellung sowie bei Entlassung erfasst. Dabei konnten Daten zu prähospitalen mRS-Wert vom Patienten selber, dessen Verwandten oder aus früheren Arztbriefen entnommen werden.

Während die NIHSS-Skala (National Institutes of Health Stroke Scale) eine quantitative Beurteilung der Symptomatologie eines Schlaganfall-Patienten ermöglicht, dient die modifizierte Rankin-Skala zur Qualifizierung des neurologischen Defizits nach Schlaganfall und umfasst den Grad der

Behinderung des Patienten. In Tabelle 1 findet sich eine vereinfachte Version der Modifizierten Rankin-Skala.

Tabelle 1: Modifizierte Rankin-Skala zur Qualifizierung des neurologischen Defizits nach Schlaganfall (*BQS Institut für Qualität und Patientensicherheit 2010*)

mRS-Wert	Neurologisches Defizit
0	Kein neurologisches Defizit nachweisbar
1	Apoplex mit funktionell irrelevantem neurologischen Defizit
2	Leichter Apoplex mit funktionell geringgradigem Defizit und/ oder leichter Aphasie
3	Mittelschwerer Apoplex mit deutlichem Defizit und erhaltener Gehfähigkeit und/oder mittelschwerer Aphasie
4	Schwerer Apoplex, Gehen nur mit Hilfe möglich und/ oder komplette Aphasie
5	Invalidisierender Apoplex, Patient ist bettlägerig oder rollstuhlpflichtig
6	Tödlicher Ausgang

Kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie behandlungsbedürftige Vorerkrankungen konnten im Rahmen der Studie aufgenommen werden.

Eine arterielle Hypertension lag dabei vor, wenn der Patient 1) im Vorfeld eine Geschichte hypertensiver Blutdruckwerte zeigte, 2) systolische Blutdruckwerte von über 140 mmHg und/oder diastolische Blutdruckwerte von über 90 mmHg aufwies (ausgenommen innerhalb der ersten 3 Hospitalisationstage) oder 3) unter antihypertensiver Therapie stand.

Ein Diabetes mellitus wurde als 1) Gelegenheits-Plasmaglukosewerte von $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$), 2) Nüchtern-Plasmaglukose von $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ($\geq 7 \text{ mmol/l}$), 3) OGTT-2-h-Wert im venösen Plasma von $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol}$) oder 4) HbA1c von $\geq 6,5\%$ ($\geq 48 \text{ mmol/mol}$) definiert.

Bei Vorliegen einer erhöhten Konzentration von Triglyceriden und/oder Lipoproteinen im Blutplasma oder eines erhöhten Cholesterin-Wertes mit Verschiebung der LDL- oder VLDL-Lipoproteinfraktion wurde eine Hyperlipoproteinämie als kardiovaskulärer Risikofaktor definiert.

Ein Nikotinabusus lag bei regelmäßigem Konsum von Tabakprodukten vor. Die quantitative Berechnung der Gesamt-Dosis erfolgte dabei anhand der Packungsjahre, welche die Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten vervielfacht mit der Anzahl der Raucherjahre darstellt.

Als weiterer entscheidender Risikofaktor für die Entstehung eines ischämischen Gefäßverschlusses wurde das Vorliegen eines Vorhofflimmerns oder Vorhofflatterns definiert und in die Datenerhebung integriert.

Die Beurteilung der Rekanalisierungszeit erfolgte anhand von angiographischen Daten. Dabei wurde das Intervall zwischen erster bildgebender Serie der Angiographie und erfolgter Rekanalisierung als Rekanalisierungszeit definiert. Auch der Zeitabstand zwischen Symptombeginn und Rekanalisierung konnte in die Studie aufgenommen werden.

Eine semiquantitative Beurteilung des antegraden Blutflusses im cerebralen Infarktgefäß erfolgte mit Hilfe der TICI-Klassifikation. Diese Methode ermöglicht die standardisierte Klassifizierung angiographischer Resultate im Rahmen einer Rekanalisierung und erfasst die postinterventionelle Perfusion im Bereich des Gefäßverschlusses.

Ein vereinfachter Überblick über die verschiedenen TICI-Grade findet sich nachfolgend in Tabelle 2 [116-119].

Tabelle 2: TICI-Werte in Abhängigkeit der postinterventionellen Perfusion [116-119].

TICI-Wert	Angiographischer Befund
0	Kein antegrader Blutfluss
1	Penetration des Kontrastmittels distal der Verschlusslokalisation ohne Perfusion
2	Partielle Perfusion des Versorgungsgebietes
2 a	<ul style="list-style-type: none">• Perfusion < 2/3 des gesamten Gefäßterritoriums
2 b	<ul style="list-style-type: none">• Perfusion des gesamten Gefäßterritoriums mit signifikant langsamer Füllungsrate
3	Adäquate Perfusion distal der Verschlusslokalisation

4.2 Mechanische Rekanalisierung

Die mechanische Rekanalisierung des Gefäßverschlusses erfolgte in der hier vorgestellten Studie mit Hilfe des Solitaire™ Stent-Retriever Systems. Unter sterilen Bedingungen fand dabei die Punktion einer peripheren Arterie, vorzugsweise der A. femoralis communis statt, mit anschließendem Einführen eines Führungskatheters. Alle Eingriffe wurden mit Hilfe angiographischer Bildgebung durchgeführt. Intraoperativ fand die Beurteilung des Verschlusses sowie der zugrundeliegenden TICI-Skala statt.

Über einen Mikro-Draht erfolgte das Verschieben eines Mikrokatheters in das Zielgefäß und die Passage des Thrombus mit distaler Platzierung des Katheters. Anschließend wurde der zuvor eingebrachte Mikro-Draht gegen einen Solitaire-Stent ausgetauscht und der Stent im thrombosierten Gefäßbereich platziert. Im Verlauf fand die vorsichtige Retraktion des Stents sowie des Mikrodrahtes unter kontinuierlicher Aspiration statt (siehe Abb. 3).

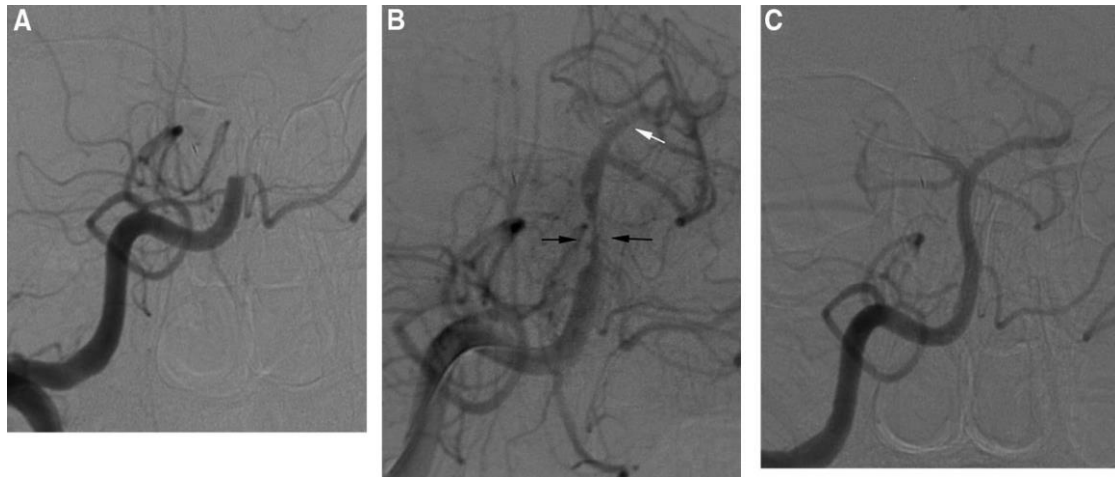


Abbildung 3: Mechanische Rekanalisierung eines A. basilaris Verschlusses bei einer 42-jährigen Patientin mit Hilfe des Solitaire Stent-Retriever Systems [120]

A: In der digitalen Subtraktionsangiographie zeigt sich nach Injektion von Kontrastmittel über die A. vertebralis ein Verschluss der A. basilaris, B: Nach Platzierung des Stents in die A. basilaris zeigt sich im Angiogramm eine Wiederherstellung des Blutflusses mit einer Einengung im mittleren Anteil des Gefäßes welches dem komprimierten Thrombus an der Gefäßwand entspricht, C: Die postinterventionelle Angiographie zeigt eine komplette Rekanalisierung des A. basilaris Verschlusses [120]

[Bildquelle: Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie [120]]

4.3 Datenerhebung

Die klinischen sowie angiographischen Daten, welche dieser Kohortenstudie zugrunde liegen, wurden anhand des klinikeigenen Computersystems SAP ISH Med (SAP Walldorf, Germany) erhoben.

Die Studie wurde im Vorfeld von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes geprüft und genehmigt. Eine Einwilligung zur Studienteilnahme wurde von den Patienten selber oder deren gesetzlichen Betreuern eingeholt. Daten von Patienten, welche zum Zeitpunkt der Studie bereits verstorben waren, wurden nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes ebenfalls in die Studie aufgenommen.

Prähospitale Patientendaten, welche unter anderem den initialen Blutdruck, Blutzucker, Herzfrequenz und Glasgow Koma Skala umfassten, konnten anhand der vorliegenden Notarztprotokolle erhoben werden. Des Weiteren war aus diesen Aufzeichnungen sowohl die Zeit vom Absetzen des Notrufes bis zum Erreichen der Klinik, als auch der anamnestisch erhobene Symptombeginn ersichtlich.

Daten der initialen, neurologischen Untersuchung gaben Auskunft über die Symptomatologie der Patienten bei Aufnahme. Dabei wurde das Vorliegen einer Blickwendung, Mundastschwäche, Dysarthrie, Aphasie oder Störungen der Sensibilität und Motorik erfasst. Vorliegende Paresen wurden in 6 unterschiedliche Kraftgrade eingeteilt, wobei Kraftgrad 0/5 einer Plegie und Kraftgrad 5/5 einer normalen Muskelkraft entsprach. Tabelle 3 gibt einen Überblick zur Einteilung von Kraftgraden, welche in dieser Studie Verwendung fand.

Tabelle 3: Einteilung der Kraftgrade bei motorischen Funktionsprüfungen [121]

Kraftgrad

0/5	Plegie, keine Muskelaktivität
1/5	Muskelaktivität ohne Bewegungseffekt
2/5	Aktive Bewegung unter Ausschaltung der Schwerkraft
3/5	Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft
4/5	Aktive Bewegung gegen geringen/mittelgradigen Widerstand
5/5	Normale Muskelkraft

Zur Beurteilung des klinischen Befundes wurde sowohl die NIHSS- als auch die mRS-Skala bei Ankunft sowie Entlassung des Patienten dokumentiert. Aus angiographischen Interventionsprotokollen konnte sowohl die initiale TICI-Skala, als Maß für die Restperfusion des verschlossenen Gefäßes, sowie die postinterventionelle TICI-Skala erfasst werden.

Mögliche Störfaktoren, welche im Vorfeld der Studie ausführlich geprüft wurden, fanden in der statistischen Analyse Berücksichtigung. So wurde das Alter der Patienten bei Vorstellung als potentieller Störfaktor gewertet. Ein zunehmendes Alter ist mit einer Abnahme der Compliance und somit einem Wirkungsverlust oraler Antikoagulantien assoziiert. Des Weiteren beeinflusst ein hohes Patientenalter die Integrität der Gefäßwand und führt zu zunehmenden Alterationen, welche ein höheres periinterventionelles Risiko im Rahmen einer mechanischen Rekanalisierung darstellen.

4.4 Studienendpunkte

Primärer Endpunkt der hier vorgestellten Studie stellte die Rekanalisierungsrate unter Berücksichtigung der TICI-Klassifikation dar.

Postinterventionell erfolgte die semiquantitative Bestimmung des antegraden Blutflusses im Infarktgefäß. Dabei wurde ein TICI-Wert von 2b und 3 als adäquate Perfusion distal der Verschlusslokalisation definiert und somit als vollständig erfolgte Rekanalisierung gewertet.

Das neurologische, postinterventionelle Ergebnis konnte mit Hilfe der National Institutes of Health Stroke Skala (NIHSS) sowie der modifizierten Rankin-Skala (mRS) beurteilt werden. Ein gutes neurologisches Ergebnis nach Rekanalisierung lag dabei bei mRS-Werten zwischen 0-2 vor. Ein schlechtes neurologisches Ergebnis wurde als mRS-Wert zwischen 3-6 definiert.

Sowohl die Rekanalisierungsrate als auch das funktionelle Ergebnis wurden auf das Vorhandensein einer Therapie mit oralen Antikoagulantien geprüft und analysiert.

4.5 Statistische Analyse

Mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS fand eine Analyse der zuvor erhobenen Daten statt. Anhand der vorliegenden Patientendaten konnte das Verteilungsmuster ischämischer Schlaganfälle bei weiblichem und männlichem Geschlecht sowie die altersspezifischen Inzidenzraten analysiert werden.

Eine univariable Analyse wurde sowohl für die Verschlusslokalisation als auch für das Patientenalter, die National Institutes of Health Stroke Skala (NIHSS), die modifizierte Rankin-Skala (mRS) und die unterschiedlichen Komorbiditäten durchgeführt.

Unter Verwendung des Chi-Quadrat Tests sowie der Kruskal-Wallis Varianzanalyse konnte die Rekanalisierungsrate der verschiedenen Studiengruppen bestimmt werden. Eine Post-Hoc Test (Turkey Test) wurde zur Ermittlung der vorliegenden INR-Werte verwendet.

Für die gesamte statistische Auswertung galt $p < 0,05$ als statistisch signifikant.

5 Ergebnisse

Zwischen November 2009 und März 2012 wurden insgesamt 244 Patienten unter Berücksichtigung aller oben genannten Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen.

Dabei konnte zwischen Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien (Gruppe A, n=27), Thrombozytenaggregationshemmern (Gruppe B, n=95) sowie Patienten ohne vorangegangene Einnahme von oraler Antikoagulation sowie Thrombozytenaggregationshemmern (Gruppe C, N=122) unterschieden werden.

In Tabelle 4 findet sich eine Übersicht über die epidemiologischen Basisdaten der Studienpopulation.

Tabelle 4: Übersicht über die epidemiologischen Basisdaten (Mittelwert und Median)

	OAK (Gruppe A) + N= 27	TAH (Gruppe B) * N=95	Keine OAK/TAH (Gruppe C) “ N= 122
Alter (a)	78.4 ± 5.9 79 (74–82)	75 ± 11 76 (67–83)	67 ± 14 68 (59–77)
Weiblich (%)	16 (59.3)	44 (46.3)	50 (41.0)
NIHSS (Aufnahme)	17.4 ± 8.5 17 (12–20)	16.7 ± 9.1 15 (11–19)	15.5 ± 7.1 15 (11–18)
mRS (Aufnahme)	4.81 ± 0.48 5 (5–5)	4.69 ± 0.69 5 (5–5)	4.58 ± 0.78 5 (4–5)
mRS (vor Ereignis)	1.1 ± 1.5 0 (0–2)	0.8 ± 1.3 0 (0–1)	0.36 ± 0.88 0 (0–0)
Verschlusslokalisation [†] Anzahl/ Anzahl (%)			
▪ A. carotis interna	6 (22.2)	23 (24.2)	36 (29.5)
▪ Carotis-T	6 (22.2)	13 (13.7)	8 (6.5)
▪ A. cerebri media (M1)	10 (37.0)	30 (31.6)	54 (44.2)
▪ A. cerebri media (M2)	1 (3.7)	12 (12.6)	18 (14.8)
▪ A. cerebri media (M3)	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.8)
▪ A. vertebralis	0 (0)	4 (4.3)	5 (4.0)

▪ A. cerebri posterior	2 (7.4)	1 (1.1)	2 (1.6)
▪ A. basilaris	5 (18.5)	13 (13.7)	7 (5.7)
▪ A. cerebri anterior	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)
▪ A. carotis communis	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)
Antikoagulation (OAK)			
Anzahl/Anzahl (%)			
▪ Phenprocoumon	24 (88.9)	0 (0)	0 (0)
▪ Rivaroxaban	2 (7.4)	0 (0)	0 (0)
▪ Dabigatran	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)
▪ Apixaban	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)			
Anzahl/Anzahl (%)			
▪ Acetylsalicylsäure	2 (7.4)	94 (98.9)	0 (0)
▪ Clopidogrel	0 (0)	0 (0)	0 (0)
▪ Aggrenox	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Anzahl/ Anzahl (%)			
▪ Diabetes mellitus	9 (33.3)	25 (26.3)	30 (24.6)
▪ Hyperlipidämie	15 (55.6)	47 (49.5)	41 (33.6)
▪ Hypertension	22 (81.5)	79 (83.2)	85 (69.7)
▪ Rauchen	1 (3.7)	11 (11.6)	32 (26.2)
▪ Vorhofflimmern	25 (92.6)	52 (54.7)	38 (31.1)

+ OAK entspricht Einnahme von oralen Antikoagulantien (OAK), * TAH entspricht Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH),“ Keine OAK/TAH entspricht keine Einnahme von OAK oder TAH. † Mehrfachnennungen möglich bei Vorliegen von >1 Verschlusslokalisation.

Innerhalb der Gruppe unter Therapie mit oralen Antikoagulantien wurde nochmals zwischen einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (n=24) und einer Therapie mit einem der neuen oralen Antikoagulantien (n=3) unterschieden.

Das Alter der Patienten wies in Gruppe A einen Mittelwert von 78,4 ± 5,9 Jahre, in Gruppe B einen Mittelwert von 75 ± 11 Jahre und in Gruppe C einen Mittelwert von 67 ± 14 auf. Insgesamt waren 59,3 Prozent der eingeschlossenen Patienten in Gruppe A weiblich, 46,3 Prozent in Gruppe B und 41 Prozent in Gruppe C.

Der initiale NIHSS-Wert bei Aufnahme lag in Gruppe A bei einem Mittelwert von $17,4 \pm 8,5$ Punkten, in Gruppe B bei $16,7 \pm 9,1$ Punkten und in Gruppe C bei $15,5 \pm 7,1$ Punkten. Der mediane mRS-Wert bei Aufnahme lag in allen Populationen bei 5 Punkten mit Mittelwerten von $4,81 \pm 0,48$ in Gruppe A, $4,69 \pm 0,69$ in Gruppe B und $4,58 \pm 0,78$ in Gruppe C. In Gruppe A fanden sich mit einem Mittelwert von $1,1 \pm 1,5$ höhere vorbestehende mRS-Werte vor erneuter Krankenhausaufnahme als in Gruppe B ($0,8 \pm 1,3$) und C ($0,36 \pm 0,88$).

Bei der Datenerhebung konnte des Weiteren zwischen den verschiedenen Verschlusslokalisationen unterschieden werden, welche sich in Abbildung 4 veranschaulicht zeigen.

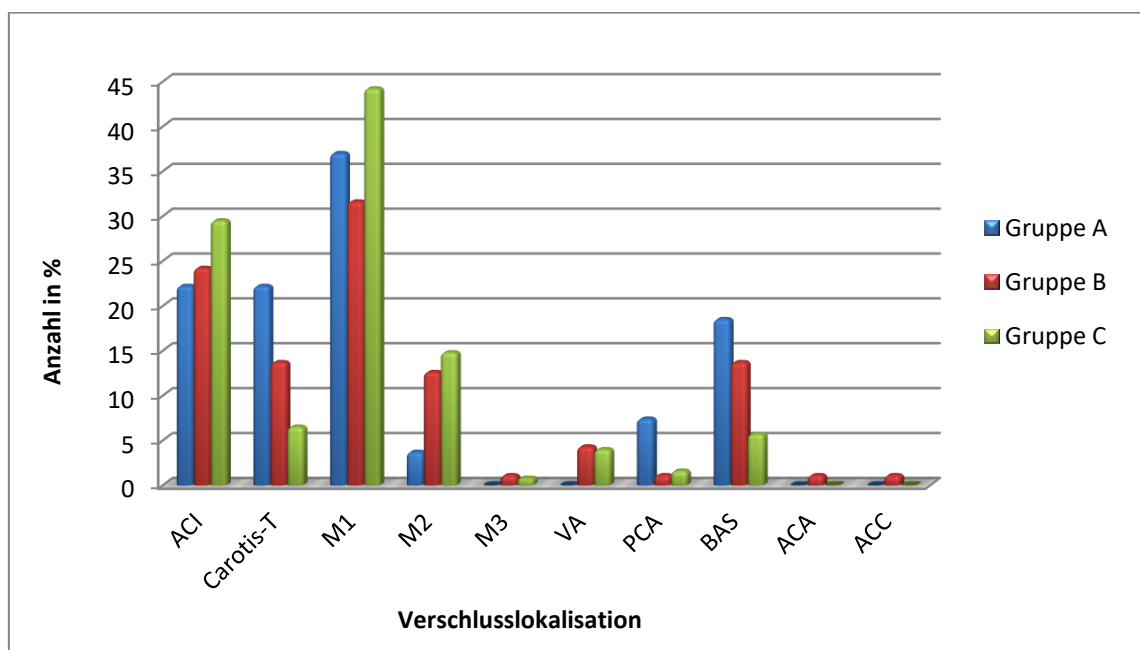


Abbildung 4: Verschlusslokalisation in Abhängigkeit der Vormedikation

Es dominierten insgesamt in beiden Populationen Verschlüsse der A. cerebri media im M1-Segment (Gruppe A: 37,0%, Gruppe B: 31,6%, Gruppe C: 44,2%). Verschlüsse der A. carotis interna (ACI) folgten in Gruppe A mit 22,2% in Gruppe B mit 24,2% und in Gruppe C mit 29,5%.

Population A wies mit 22,2% einen höheren Anteil an Carotis-T-Verschlässen auf als Gruppe B mit 13,7% und Gruppe C mit 6,5%. Des Weiteren viel mit 18,5% in Gruppe A ein erhöhter Anteil an Verschlässen der A. basilaris (BAS) auf (Gruppe B: 13,7%, Gruppe C: 5,7%). Dafür fanden sich in Gruppe A weniger M2 Verschlässe (3,7%) als in Gruppe B (12,6%) oder C (14,8%). Auch Verschlässe der A. vertebralis (VA) traten in Gruppe A (0%) seltener auf als in Gruppe B (4,3%) oder C (4,0%).

Verschlässe der A. carotis communis (ACC) (Gruppe A: 0%, Gruppe B: 1,1% Gruppe C: 0%), A. cerebri anterior (ACA) (Gruppe A: 0%, Gruppe B: 1,1% Gruppe C: 0%) sowie A. cerebri media im M3 Segment (Gruppe A: 0%, Gruppe B: 1,1% Gruppe C: 0,8%) fanden sich in allen Gruppen am seltensten.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigten sich innerhalb aller Patientengruppen. In Abbildung 5 findet sich eine Übersicht über die Verteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren innerhalb der Studienpopulation.

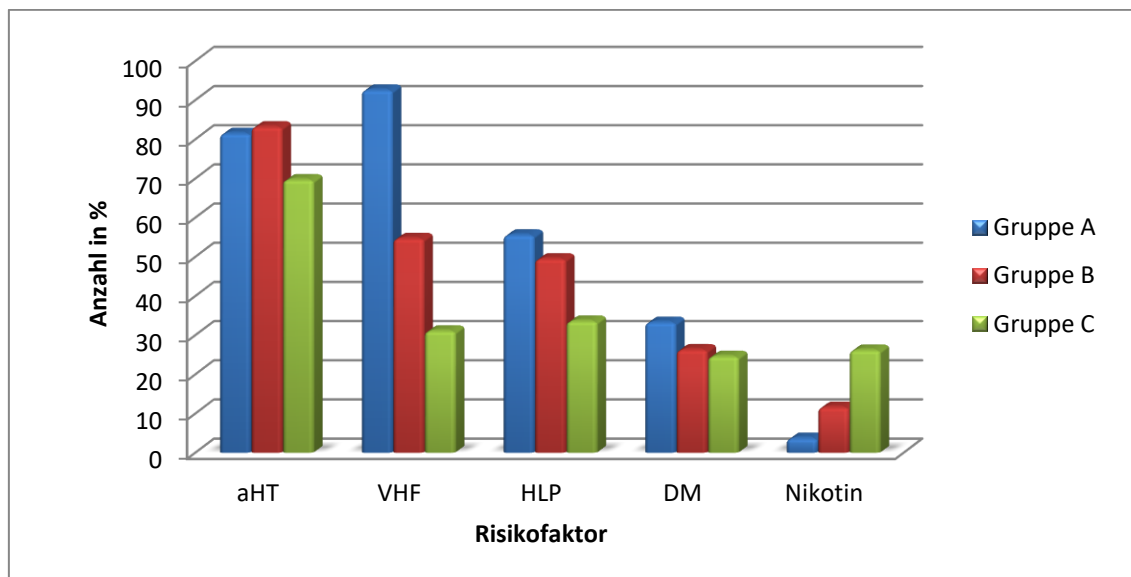


Abbildung 5: Verteilung von Risikofaktoren (in %) innerhalb der Patientengruppen

Dabei dominierte in Gruppe A das Vorliegen eines Vorhofflimmerns (VHF) mit 92,6% der Patienten. Allerdings zeigten auch 54,7% der Gruppe B und 31,1% der Gruppe C ein Vorhofflimmern. Eine arterielle Hypertension (aHT) wiesen 81,5% der Patienten in Gruppe A, 83,2% der Patienten in Gruppe B und 69,7% der Patienten in Gruppe C auf. Sowohl das Vorliegen einer Hyperlipidämie (HLP) als auch ein Diabetes mellitus (DM) fand sich häufiger in Gruppe A. Ein Nikotinkonsum wurde häufiger in Gruppe B und C beobachtet.

Die Rekanalisierungsrate (TICI 2b und 3) betrug in Gruppe A 74% in Gruppe B 73,7% und in Gruppe C 63,1% ($p=0,27$). In Tabelle 5 findet sich eine Übersicht über die Rekanalisierungsrate der unterschiedlichen Studienpopulationen sowie die Rekanalisierungszeit.

Tabelle 5: Rekanalisierungsrate, Rekanalisierungszeit und Outcome in Abhängigkeit der Vormedikation (Mittelwert und Median)

	OAK (Gruppe A) +	TAH (Gruppe B) *	Keine OAK/TAH (Gruppe C) "	P- Wert
	N= 27	N=95	N= 122	
Rekanalisierungs- Rate	20 (74.0)	70 (73.7)	77 (63.1)	0.27 §
Anzahl/Anzahl (%)				
▪ TICI 0	5 (18.5)	10 (10.5)	18 (14.8)	0.28 &
▪ TICI 1	1 (3.7)	5 (5.3)	6 (4.9)	
▪ TICI 2a	1 (3.7)	10 (10.5)	19 (15.6)	
▪ TICI 2b	7 (25.9)	20 (21.1)	26 (21.3)	
▪ TICI 3	13 (48.1)	50 (52.6)	51 (41.8)	
mittlerer INR	1.79 ± 0.67; 1.71 (1.15–2.17)	1.04 ± 0.10; 1.02 (0.97–1.09)	1.03 ± 0.12; 1 (0.96–1.06)	<0.001§
Postinterventionelle Blutung	5 (18.5)	15 (15.8)	15 (12.3)	0.60 §
mRS bei Entlassung	4.6 ± 1.4; 5 (4–6)	4.0 ± 1.7; 5 (3–5)	3.6 ± 1.7; 4 (2–5)	0.009 &

NIHSS bei Entlassung	18 ± 16; 11 (5–40)	14 ± 13; 11 (3–19)	12 ± 11; 9 (3–16)	0.20 &
Zeit erste bildgebende Serie Angiographie bis Rekanalisierung (min)	50 ± 30; n=26 41 (26–72)	52 ± 29; n=89 46 (28–73)	63 ± 38; n=108 57 (35–82)	0.048 §
Zeit Symptombeginn bis Rekanalisierung (min)	235 ± 88; n=14 217 (174–298)	251 ± 81; n=69 236 (195–293)	242 ± 73; n=77 226 (192–279)	0.68 §

+ OAK entspricht Einnahme von oralen Antikoagulantien (OAK), * TAH entspricht Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH), “ Keine OAK/TAH entspricht keine Einnahme von OAK oder TAH.

§ univariable Varianzanalyse, § Chi-Quadrat-Test, & Kruskal-Wallis Varianzanalyse

Das Fehlen eines antegraden Blutflusses nach Rekanalisation (TICI 0) fand sich häufiger in Gruppe A (18,5%) als in Gruppe B (10,5%) oder C (14,8%), ohne jedoch Signifikanz zu erreichen. Ein TICI-Wert von 1 oder 2a fand sich hingegen seltener in Gruppe A. Abbildung 6 stellt die unterschiedlichen Rekanalisierungsraten in Abhängigkeit der Vormedikation dar.

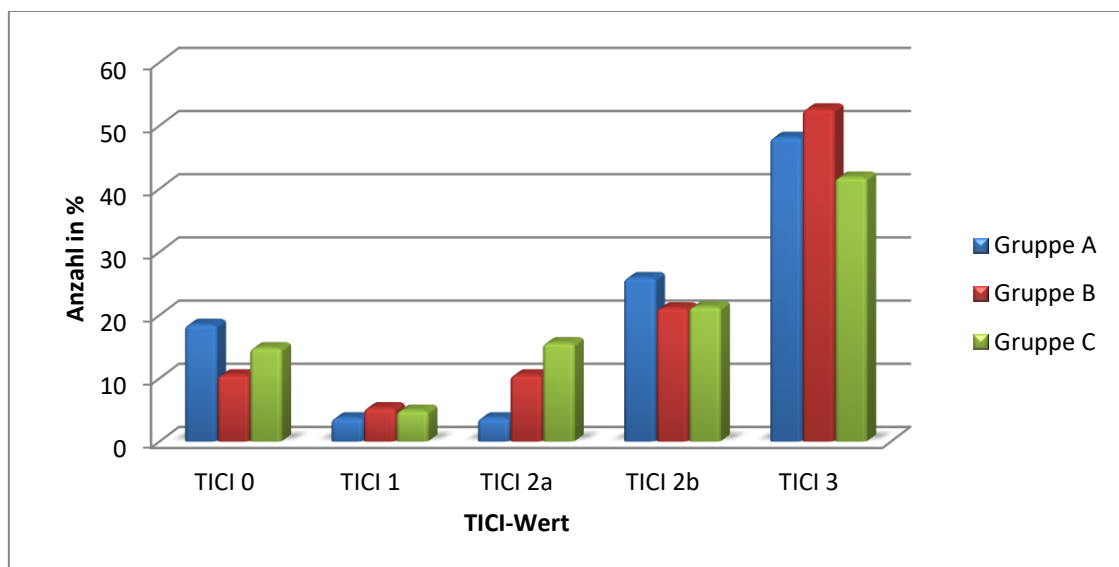


Abbildung 6: Rekanalisierungserfolg anhand der TICI-Skala

Eine vollständige Rekanalisierung des okkludierten Gefäßes mit einer kompletten Wiederherstellung des antegraden Blutflusses (TICI 3) im gesamten Infarktterritorium erfolgte mit 52,6% am häufigsten in Gruppe B, gefolgt von Gruppe A mit 48,1%. In Gruppe C konnte lediglich bei 41,8% ein postinterventioneller TICI-Wert von 3 erreicht werden.

Der mittlere International Normalized Ratio (INR) bei Aufnahme befand sich in Gruppe A im Bereich von $1,79 \pm 0,67$ mit einem Medianwert von 1,71. Gruppe B und C wiesen mittlere INR-Werte von 1,04 (Gruppe B) bzw. 1,03 (Gruppe C) auf.

In Gruppe A fanden sich mit 18,5% häufiger postinterventionelle Blutungen, welche jedoch keine statistische Signifikanz erreichten ($p=0,6$). Diese betrugen in Gruppe B 15,8% und in Gruppe C 12,3%.

Bei Entlassung wurden sowohl die Werte auf der modifizierten Rankin Skala (mRS) als auch der National Institutes of Stroke Scale Werte (NIHSS) erfasst. In Abbildung 7 findet sich eine detaillierte Darstellung der mRS-Werte vor und nach Hospitalisation in Abhängigkeit der Vormedikation.

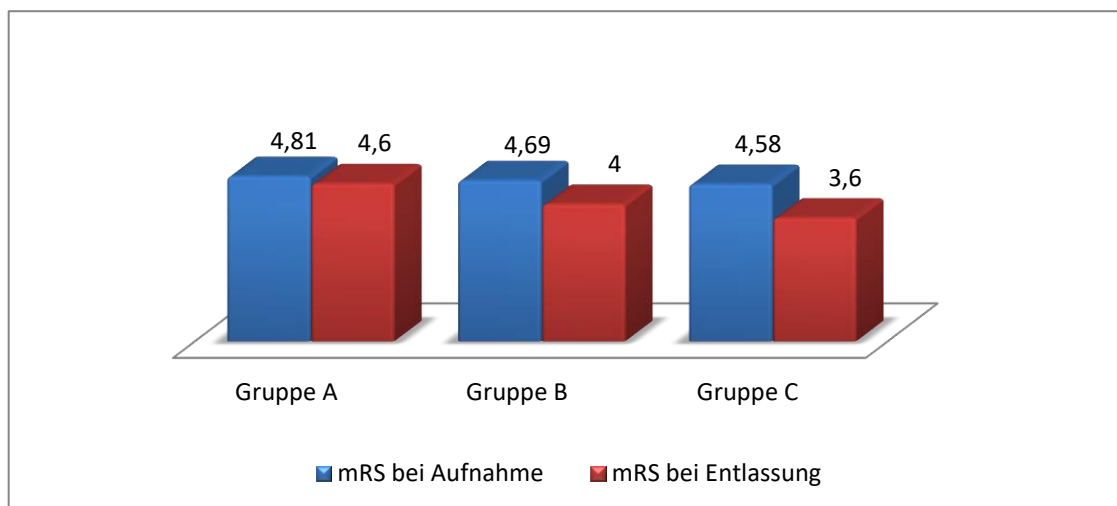


Abbildung 7: mRS Werte vor und nach Hospitalisation in Abhängigkeit der Verschluss-lokalisierung

Dabei zeigte Gruppe A mit einem Mittelwert von $4,6 \pm 1,4$ signifikant höhere mRS Werte als Gruppe B mit $4,0 \pm 1,7$ oder Gruppe C mit $3,6 \pm 1,7$ Punkten ($p=0,009$).

Auch der NIHSS Wert war mit einem Mittelwert von 18 ± 16 Punkten in Gruppe A höher als in Gruppe B (14 ± 13) oder C (12 ± 11). In Abbildung 8 findet sich eine Gegenüberstellung der NIHSS Werte vor und nach Hospitalisation der Patienten in Abhängigkeit der Vormedikation.

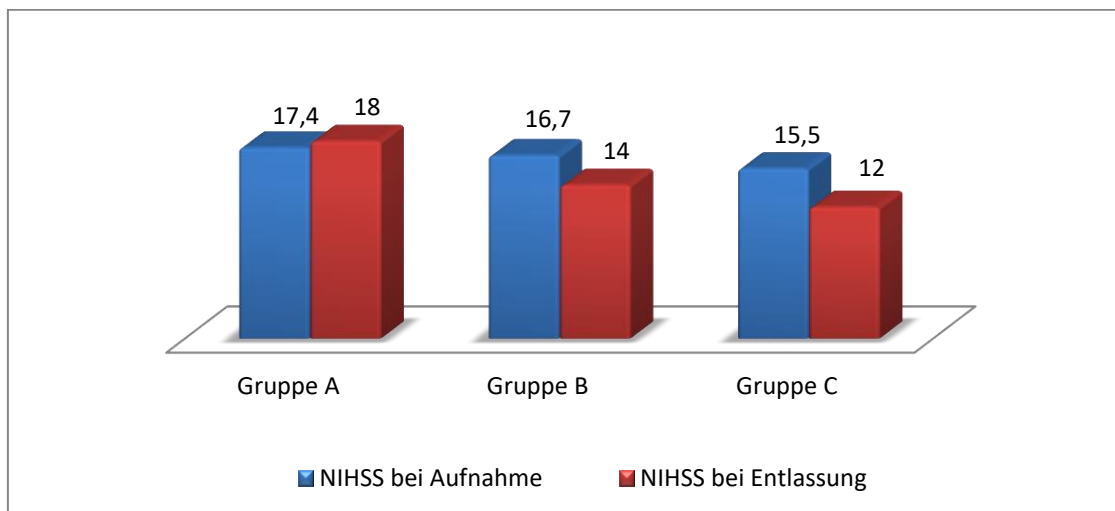


Abbildung 8: NIHSS Werte vor und nach Hospitalisation in Abhängigkeit der Verschlusslokalisation

In Gruppe A fiel mit 50 ± 30 Minuten ein signifikant ($p=0,048$) kürzeres Intervall zwischen erster bildgebender Serie und erfolgter Rekanalisierung auf (siehe Abb. 9) im Vergleich zu Gruppe B (52 ± 29 min) und C (63 ± 38 min). Die Zeit vom Symptombeginn bis zur Rekanalisierung unterschied sich hingegen nicht signifikant ($p=0,68$) innerhalb der verschiedenen Gruppen.

In Abbildung 9 sind sowohl die Zeit vom Beginn der ersten bildgebenden Serie in der digitalen Subtraktionsangiographie bis zur Rekanalisierung als auch das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und erfolgter Rekanalisierung gegenübergestellt.

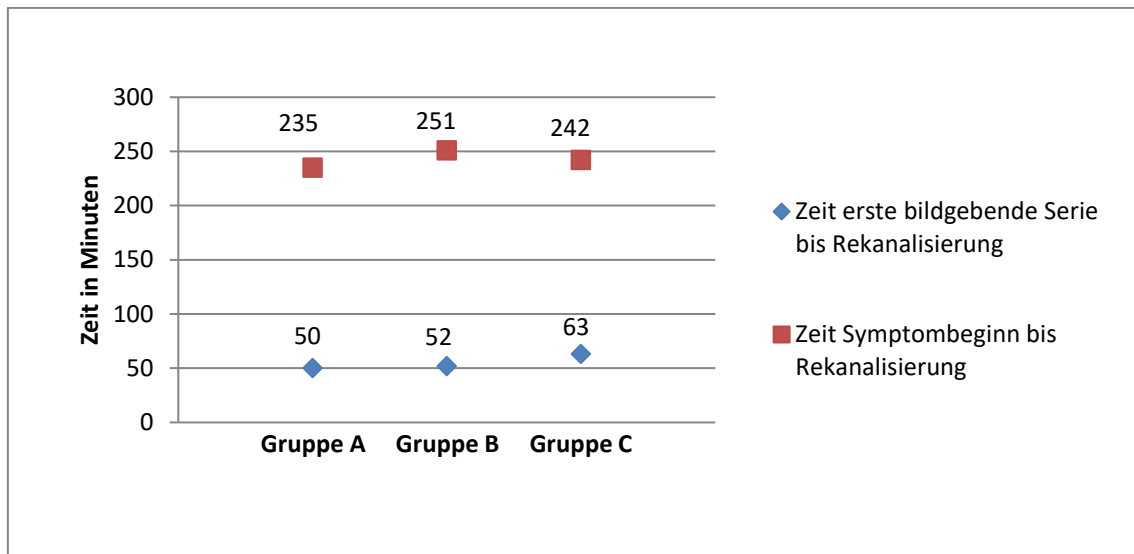


Abbildung 9: Rekanalisierungszeit in Minuten innerhalb der Patientengruppen

6 Diskussion

Innerhalb der letzten Jahre wurden zahlreiche große Studien durchgeführt die bestätigen, dass endovaskuläre Therapieverfahren im Gegensatz zur intravenösen Thrombolyse bei proximalen Verschlüssen hirnversorgender Arterien mit höheren Rekanalisierungsraten sowie einem besseren klinischen Endergebnis assoziiert sind. Mehrere dieser Studien mussten aufgrund von einer Überlegenheit des interventionellen Therapieansatzes frühzeitig beendet werden [30, 35-37, 74]. Jedoch ist bislang nur wenig über die unterschiedlichen Einflussfaktoren bekannt, die einen solchen Rekanalisierungserfolg gefährden können.

Die hier vorgestellte Studie wurde vor dem Hintergrund klinischer Alltagsbeobachtungen initiiert, bei denen Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien schwerer rekanalisierbar erschienen, als Patienten ohne vorangegangene Einnahme oraler Antikoagulantien.

In unserer Studie konnte die primäre Arbeitshypothese, dass orale Antikoagulantien die Rekanalisierungsrate großer Gefäßverschlüsse signifikant beeinflussen, nicht bestätigt werden. Patienten unter oraler antikoagulativer Therapie wiesen mit 74% eine nahezu identische Gesamtrekanalisierungsrate auf, wie Patienten unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (73,7%). Lediglich Patienten ohne vorangehende antikoagulative sowie plättchenhemmende Therapie (Studiengruppe C) zeigten eine niedrigere Gesamtrekanalisierungsrate.

Innerhalb der Patientengruppen fiel jedoch ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der postinterventionellen Perfusion im Bereich des rekanalisierten Gefäßverschlusses auf. So waren 18,5% der Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien nicht rekanalisierbar (TICI 0) und wiesen postinterventionell keinen antegraden Blutfluss auf. Patienten unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern wiesen in nur 10,5% der Fälle nicht rekanalisierbare Gefäßverschlüsse auf.

Somit ist davon auszugehen, dass Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien nahezu doppelt so häufig von einem nicht rekanalisierbaren

Gefäßverschluss betroffen sind als Patienten unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern. Einschränkend ist hier die kleine Fallzahl der untersuchten Studiengruppe (Gruppe A: n=27), die die fehlende statistische Signifikanz begründen könnte.

Als potentielle Ursache für den hohen Anteil nicht rekanalisierbarer Gefäßverschlüsse bei Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien kann das Vorliegen kardioembolischer Schlaganfälle gesehen werden.

Die Mehrzahl (92,6%) der Patienten in Studiengruppe A befand sich aufgrund eines Vorhofflimmerns in Behandlung mit oralen Antikoagulantien. Es ist bekannt, dass kardioembolische Schlaganfälle mit größeren Thromben assoziiert sind und zu schwereren Schlaganfällen führen, welche mit einem ausgeprägteren neurologischen Defizit einhergehen [122-124]. Auch in der hier vorgestellten Studie zeigten Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien ein signifikant schlechteres klinisches Endergebnis anhand der modifizierten Rankin-Skala.

Auch die Mortalitätsraten kardioembolischer Schlaganfälle weisen im Mittel deutlich höhere Werte auf [125-128]. Zudem ist das Vorliegen eines Vorhofflimmerns als unabhängiger Einflusswert mit einer erschwerten Rekanalisation bei Thrombolyse assoziiert [128, 129].

Des Weiteren weisen Patienten mit Verschlüssen kardioembolischer Genese eine Veränderung der mikroskopischen Zusammensetzung extrahierter Thrombi auf.

Bislang konnte gezeigt werden, dass Thrombi bei Schlaganfallpatienten aus drei Hauptkomponenten bestehen: Fibrin-/ Plättchenansammlungen, weiße sowie rote Blutzellen [130]. Tierexperimentelle Studien belegen dabei, dass fibrinhaltige Thrombi mit einer geringeren Rekanalisierungsrate und einem niedrigeren postinterventionellen TICl-Wert assoziiert sind sowie eine längere mittlere Rekanalisierungszeit aufweisen [90]. Des Weiteren zeigen fibrinreiche Thrombi im Vergleich zu erythrozytenreichen Thrombi eine deutlich niedrigere Gleitfähigkeit [131].

Jedoch konnte in der Vergangenheit keine signifikante Korrelation zwischen dem histopathologischen Erscheinungsbild extrahierter Thrombi und dem Schweregrad, der Ätiologie sowie dem funktionellen Ergebnis eines Schlaganfalls belegt werden [88, 132].

Aufgrund der Zunahme rekanalisierender Verfahren in der Behandlung großer cerebraler Gefäßverschlüsse ist die Gewinnung frischen Thrombusmaterial für histopathologische Untersuchungen vereinfacht worden. Eine erst kürzlich publizierte Studie untersuchte dabei die Zusammensetzung cerebraler Thrombi großer Gefäßverschlüsse und ordnete diese gemäß der TOAST-Klassifikation ihrer Ätiologie zu [130].

Dabei fielen Thrombi bei Patienten mit kardioembolischen Schlaganfällen durch einen höheren Fibringehalt ($P=0.009$) sowie einen höheren Anteil an weißen Blutzellen ($P=0.035$) bei einem niedrigeren Anteil an Erythrozyten ($P=0.003$) auf. Ein erhöhter Fibringehalt sowie ein größerer Anteil an weißen Blutzellen im Thrombus war dabei mit einer Zunahme der Rekanalisierungszeit, einer erschwerten Rekanalisation sowie einem schlechteren klinischen Ergebnis anhand der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) assoziiert [130].

Somit ist davon auszugehen, dass Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien, welche häufig von kardioembolischen Schlaganfällen betroffen sind, aufgrund histopathologischer Veränderungen im Bereich der Thrombi von einer erschwerten Rekanalisierung betroffen sind. Prädisponierend für die Entstehung kardioembolischer Schlaganfälle bei Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien sind dabei INR-Werte unterhalb des therapeutischen Bereichs.

So konnten mehrere große Studien zeigen, dass Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien in 13-43% der Fälle INR-Werte unterhalb des therapeutischen Bereichs ($\text{INR} < 2\%$) aufweisen [111, 112]. Bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall sind sogar 49-68% [104, 113, 114] der Werte unterhalb des therapeutischen Bereichs lokalisiert.

Auch in der hier durchgeführten Studie fielen Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien durch mittlere INR-Werte von $1,79 \pm 0,67$ auf und lagen somit deutlich unterhalb des therapeutischen Bereichs.

Der Trend zu einer erschwerten Rekanalisierung bei Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien spiegelt sich des Weiteren bei dem klinischen Endergebnis, gemessen anhand der modifizierten Rankin-Skala, wider.

Dort fiel ein signifikanter Unterschied der mRS-Werte bei Entlassung ($P=0,009$) auf. So wies Gruppe A mit 4,6 Punkten deutlich höhere Werte auf als Gruppe B (4,0) und C (3,6). Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien waren somit postinterventionell deutlich häufiger von einer schweren neurologischen Beeinträchtigung und einem schlechteren klinischen Endergebnis betroffen.

Des Weiteren wiesen Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien anhand der National Institutes of Health Stroke Skala (NIHSS) ausgeprägtere neurologische Ausfallerscheinungen bei Entlassung auf. Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien zeigten mit 18 Punkten einen nicht signifikanten Trend zu höheren NIHSS-Werten im Vergleich zu Gruppe B mit 14 Punkten oder Gruppe C mit 12 Punkten bei vergleichbaren NIHSS-Werten bei Vorstellung.

Ein wichtiger Einflussfaktor, der das neurologische Endergebnis im Rahmen einer mechanischen Rekanalisierung großer hirnversorgender Arterien beeinflusst, stellt die Rekanalisierungszeit dar. Dabei konnte in Metaanalysen gezeigt werden, dass die Zeit vom Symptombeginn bis zur Rekanalisierung einen relevanten Marker für das klinische Endergebnis darstellt [44, 133].

So fiel in der MR CLEAN Studie eine Abnahme des absoluten Therapieeffektes in Abhängigkeit der Rekanalisierungszeit auf. Bei einem Zeitintervall von 6 Stunden und 18 Minuten zwischen Symptombeginn und Rekanalisierung konnte kein signifikanter Therapieeffekt mehr festgestellt werden [134]. Auch in Metaanalysen zeigte sich ein besseres klinisches Endergebnis bei frühem Therapiebeginn [135].

Im Gegensatz dazu fiel in der ESCAPE und in der erst kürzlich publizierten DAWN Studie, welche Patienten bis zu einem Zeitintervall von 12-24 Stunden nach Symptombeginn einschloss, ein positiver Therapieeffekt auf [30, 136]. Jedoch fanden sich in diesen Studien hochselektive Einschlusskriterien. So wurden in der ESCAPE Studie Patienten mit einem ausgedehnten Infarktkern, ausgeprägten ischämischen Frühzeichen und einem fehlenden Kollateralversorgung distal des Verschlusses im Vorfeld von der Studie ausgeschlossen [30, 137].

In der hier vorgestellten Studie wurden Patienten eingeschlossen, welche in einem Zeitintervall von <6h nach Symptombeginn vorstellig wurden. Dabei konnte sowohl die Zeit vom Symptombeginn bis zur Rekanalisierung als auch die Zeit vom Beginn der ersten bildgebenden Serie der Angiographie bis zur erfolgten Rekanalisierung dokumentiert werden.

Gruppe A zeigte mit 50 ± 30 Minuten eine signifikant kürzere Zeit vom Beginn der ersten bildgebenden Serie bis zur Rekanalisierung. In Gruppe B betrug diese 52 ± 29 Minuten und in Gruppe C 63 ± 38 Minuten. Ein Grund für das Vorliegen eines signifikant kürzeren Zeitintervalls vom Beginn der ersten bildgebenden Serie bis zur Rekanalisierung in Gruppe A konnte nicht gefunden werden. Die Zeit vom Symptombeginn bis zur Rekanalisierung unterschied sich hingegen nicht signifikant innerhalb der Gruppen (Gruppe A: 235 min, Gruppe B: 251 min, Gruppe C: 242 min) und ist vergleichbar mit Ergebnissen bestehender Studien.

So wiesen zwei der erst kürzlich durchgeführten Studien an proximalen Verschlüssen intracerebraler Gefäße vergleichbare Rekanalisierungszeiten auf (241-250 min) [30, 138].

Auch in Zukunft wird der zeitnahen Therapie von intracerebralen Gefäßverschlüssen mit einer umgehenden Wiederherstellung des antegraden Blutflusses eine große Bedeutung zukommen. Diese bedarf jedoch eines effizienten Arbeitsablaufes und großer Erfahrung, sodass die hier vorgestellten Ergebnisse nicht generalisiert werden können [30]. Ob das Zeitfenster vom Symptombeginn bis zum Beginn einer mechanischen Rekanalisierung in Zukunft erweitert werden sollte, bedarf weiterer Studien. Jedoch birgt eine Erweiterung

des Zeitfensters zwischen Symptombeginn und Rekanalisierung Risiken. So ist sowohl bei einer intravenösen Thrombolyse als auch bei intraarteriellen Rekanalisierungsverfahren mit einer erhöhten Rate an intracerebralen Blutungen zu rechnen [139, 140].

Eine erst kürzlich publizierte Studie untersuchte das Risiko von Blutungskomplikationen bei Patienten unter Therapie mit neuen oralen Antikoagulantien oder Vitamin-K-Antagonisten, sowohl bei intraarterieller Therapie als auch bei systemischer Thrombolyse. Es zeigte sich ein vergleichbares Risikoprofil bei Patienten, welche im Vorfeld keine antikoagulative Therapie aufwiesen [141].

Auch in der hier vorgestellten Studie fiel kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der postinterventionellen Blutungskomplikationen nach mechanischer Rekanalisierung auf. Dabei wurden asymptomatische Blutungen in die Berechnung aufgenommen.

Die Studienlage zum Einfluss pharmakologischer Substanzen auf die Rekanalisierungsrate großer Gefäßverschlüsse ist begrenzt. Eine 2007 veröffentlichte Studie von *Ibrahim et al.* [142] untersuchte den Einfluss von Thrombozytenaggregationshemmern auf die Rekanalisierungsrate sowie das Langzeitergebnis von Patienten mit Schlaganfall. Jedoch fand sich kein Zusammenhang zwischen einer vorangegangenen Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und der Rekanalisierungsrate sowie dem klinischen Langzeitergebnis nach intravenöser Thrombolyse. Jedoch fiel in dieser Studie eine niedrigere Rekanalisierungsrate innerhalb der Studiengruppe unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern auf.

In unserer Studie zeigte sich hingegen, dass Patienten unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (Gruppe B) im Vergleich zu Patienten ohne Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder Vitamin-K-Antagonisten (Gruppen C) einen nicht signifikanten Trend zu besseren Rekanalisierungsraten aufweisen (Gruppe C: 63.1% vs. Gruppe A: 74.0% vs. Gruppe B: 73.3%).

Dies ist vereinbar mit den Daten einer erst kürzlich erschienenen Studie, welche den Einfluss von Aspirin auf die Mikrostruktur extrahierter Thromben bei intracerebralen Gefäßverschlüssen untersuchte. Dort zeigten Patienten unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern eine geringere Komplexität der Thromben, welche einer Therapie leichter zugänglich erschienen [92]. Ob auch der Einsatz von oralen Antikoagulantien zu einer Veränderung der Thrombusbildung bei großen Gefäßverschlüssen führt, ist bislang nicht geklärt [143].

Unsere Studie weist mehrere methodische Schwächen auf: Mit einer Anzahl von nur 27 Patienten in der Gruppe unter Therapie mit oralen Antikoagulantien (Gruppe A) im Vergleich zu 95 Patienten unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (Gruppe B) und 122 Patienten ohne medikamentöse Therapie (Gruppe C), ist die Patientenpopulation innerhalb der Studiengruppen ungleichmäßig verteilt.

Zudem lässt die niedrige Anzahl von Patienten innerhalb der Gruppe unter Therapie mit oralen Antikoagulantien nur eingeschränkte Rückschlüsse auf die Grundgesamtheit zu.

Zwar besteht eine enge Korrelation zwischen der Rekanalisierungsrate großer Gefäßverschlüsse und einem guten klinischen Ergebnis [144], jedoch wird dieses nicht alleinig durch die Rekanalisierungsrate beeinflusst, sondern ist von weiteren Faktoren wie der initialen Schwere des Schlaganfalles sowie des Kollateralstatus abhängig [145, 146]. In unserer Studie konnte kein Kollateralstatus erhoben werden, sodass dieser wichtige Parameter für Prognose und Langzeitergebnis [145], insbesondere bei Verschlüssen des hinteren Stromgebietes, nicht vorliegt.

Des Weiteren wird das klinische Endergebnis bei einem Verschluss großer cerebraler Arterien von der Verschlusslokalisation beeinflusst. So weisen Verschlüsse im Bereich der A. basilaris sowie des Carotis-T höhere Mortalitätsraten auf und sind mit einem signifikant schlechteren Endergebnis assoziiert [70, 147-149].

In der hier vorgestellten Studie wies Studiengruppe A mit 18,5% einen deutlich höheren Anteil an Basilararterienverschlüssen auf als Gruppe B (13.7%) oder Gruppe C (5.7%). Zudem fiel mit 22.2% ein hoher Anteil von Carotis-T Verschlüssen bei Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien auf sodass die Imbalance der Verschlusslokalisation zu einem schlechteren neurologischen Endergebnis bei Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien geführt haben könnte.

Des Weiteren fand sich eine leichte Imbalance hinsichtlich des Patientenalters innerhalb der unterschiedlichen Studiengruppen. So wiesen Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien im Vergleich zu Patienten unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (Gruppe B) und Patienten ohne orale Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer (Gruppe C) mit im Mittel 78,4 Jahren ein höheres Alter auf.

Lange Zeit ging man davon aus, dass Patienten oberhalb des 80. Lebensjahres von einer endovaskulären Therapie nur wenig profitieren können. Jedoch konnten mehreren großen Studien zeigen, dass auch Patienten oberhalb des 80. Lebensjahres einen signifikant positiven Therapieeffekt nach mechanischer Rekanalisierung zeigen und somit für endovaskuläre Therapieverfahren in Betracht gezogen werden sollten [37, 150]. Allerdings weisen Patienten oberhalb des 80. Lebensjahres eine deutlich erhöhte Mortalität auf [151], sodass im Einzelfall individuell entschieden werden muss.

Da das Alter sowohl einen Einfluss auf die Compliance der Patienten hinsichtlich der Einnahme der Medikation hat, sowie zu Alterationen im Bereich der Gefäßwand führen kann, betrachteten wir es als Störfaktor und nahmen diesen in unsere Berechnungen mit auf.

Zwar konnte beobachtet werden, dass Patienten innerhalb der Gruppe unter Therapie mit OAK ein geringfügig höheres Risikoprofil aufwiesen, jedoch zeigte dich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied.

Abschließend ist zu bemerken, dass bislang nur wenig Studien oder Fallvorstellungen publiziert wurden, die sich mit der Auswirkung von oralen Antikoagulantien auf das Langzeitergebnis und die Therapie von Schlaganfallpatienten beschäftigen [152]. Einheitliche Leitlinien, welche die Behandlung von Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien bei einem Verschluss großer zerebraler Gefäße regeln, existieren nicht.

Da die mechanische Rekanalisierung großer Gefäßverschlüsse eine wichtige kausale Therapiemöglichkeit in der Behandlung des Schlaganfalls darstellt, ist es nötig auch in Zukunft Einflussgrößen zu bestimmen, die zu einer erschwerten Behandlung von Patienten mit einem Verschluss großer intracerebraler Gefäße führen. Die Entscheidung zur interventionellen Therapie sollte jedoch stets durch erfahrene Zentren und unter Abwägung der Vor- und Nachteile individuell entschieden werden. Weitere Studien, sowie einheitliche Behandlungsleitlinien sind nötig um Schlaganfallpatienten unter Therapie mit oraler Antikoagulantien eine bestmögliche und evidenzbasierte Behandlung zukommen zu lassen.

Der größte Stellenwert wird jedoch auch in Zukunft der Prävention von Gefäßverschlüssen, insbesondere bei Vorhofflimmern, zukommen.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACA	A. cerebri anterior
ACI	A. carotis interna
aHT	Arterielle Hypertonie
BAS	A. basilaris
CT	Computertomographie
cCT	kraniale Computertomographie
DM	Diabetes mellitus
HLP	Hyperlipidämie
MCA	A. cerebri media
MR	Magnetresonanztomographie
mRS	modifizierte Rankin-Skala
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Skale
OAK	orale Antikoagulantien
rtPA	rekombinanter Tissue Plasminogen Aktivator
TF	Tissue factor
TICI	Thrombolysis-in-Cerebral-Infarction-Skala
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
VA	A. verebralis
VHF	Vorhofflimmern

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der sekundären Hämostase, modifiziert aus [84]	14
Abbildung 2: Wirkungsweise von oralen Antikoagulantien auf die plasmatische Gerinnung, modifiziert aus [84]	17
Abbildung 3: Mechanische Rekanalisierung eines A. basilaris Verschlusses bei einer 42-jährigen Patientin mit Hilfe des Solitaire Stent-Retriever Systems [120]	26
Abbildung 4: Verschlusslokalisation in Abhängigkeit der Vormedikation	32
Abbildung 5: Verteilung von Risikofaktoren (in %) innerhalb der Patientengruppen	33
Abbildung 6: Rekanalisierungserfolg anhand der TICl-Skala	35
Abbildung 7: mRS Werte vor und nach Hospitalisation in Abhängigkeit der Verschluss-lokalisation	36
Abbildung 8: NIHSS Werte vor und nach Hospitalisation in Abhängigkeit der Verschlusslokalisation	37
Abbildung 9: Rekanalisierungszeit in Minuten innerhalb der Patientengruppen	38

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Modifizierte Rankin-Skala zur Qualifizierung des neurologischen Defizits nach Schlaganfall (BQS Institut für Qualität und Patientensicherheit 2010)	23
Tabelle 2: TICI-Werte in Abhängigkeit der postinterventionellen Perfusion [116-119].	25
Tabelle 3: Einteilung der Kraftgrade bei motorischen Funktionsprüfungen [121].....	27
Tabelle 4: Übersicht über die epidemiologischen Basisdaten (Mittelwert und Median).....	30
Tabelle 5: Rekanalisierungsrate, Rekanalisierungszeit und Outcome in Abhängigkeit der Vormedikation (Mittelwert und Median).....	34

10 Literaturverzeichnis

1. Sobesky J. Akutversorgung des ischämischen Schlaganfalls. *Internist*2009(50):1218–26.
2. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls; Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, (2012).
3. Sommer CJ. Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta neuropathologica*2017 Jan 07.
4. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J *et al.* Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 20102010;37(37):333–40.
5. Koennecke, Walter, Hoffmann, Heuschmann. Berliner Schlaganfallregister. Berlin2016.
6. Foerch C, Misselwitz B, Sitzler M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T. Die Schlaganfallzahlen bis zum Jahr 2050. *Hessen*2008.
7. Kolominsky R, U. HP, Marschall D, *et al.* cost of ischemic stroke in Germany results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen stroke project2006.
8. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*1993;24:35–41.
9. Kim BJ, Kim JS. Ischemic Stroke Subtype Classification: An Asian Viewpoint. *Journal of STROKE*2014(16 (1)):8-17.
10. Wolff S, Nedeltchev K. Ursachen und Grundtypen der Hirninfarkte. *Psychiatrie und Neurologie*2010.
11. Ringelstein EB, Kühlenbäumer G. Zerebrale Mikroangiopathien. *Klinische Neuroradiologie*2003(14):64-76.
12. Gouw A, Seewann A, van der Flier WM, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheltens P *et al.* Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*2011(82):126-35.
13. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S *et al.* Ischemic Stroke-The German Stroke Data Bank. *Stroke*2001;32:2559-66.
14. Ringelstein EB, Sicari R, Zamorano JL. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism. *European Journal of Echocardiography*2010(11 (6)):461-76.
15. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke*2001(32):2735-40.
16. Hansen CK, Christensen A, Ovesen C, Havsteen I, Christensen H. Stroke severity and incidence of acute large vessel occlusions in patients with hyper-acute cerebral ischemia: results from a prospective cohort study based on CT-angiography (CTA). *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*2015 Apr;10(3):336-42.
17. Chena H, Honga H, Liub D, Xub G, Wanga Y, Zenga J *et al.* Lesion patterns and mechanism of cerebral infarction caused by severe atherosclerotic

- intracranial internal carotid artery stenosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2011;307(1-2):79-85.
18. Yamamoto N, Satomi J, Yamamoto Y, Yamaguchi I, Furukawa T, Tada Y *et al.* The susceptibility vessel sign containing two compositions on 3-tesla T2*-weighted image and single corticosubcortical infarct on diffusion-weighted image are associated with cardioembolic stroke. *Journal of the Neurological Sciences* 2015 12/15/;359(1-2):141-45.
 19. Szabo K, Lanczik O, Hennerici MG. What, When and Why Not? *Cerebrovascular Diseases* 2005(20):11-18.
 20. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higashida RT *et al.* Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 2009 Nov;40:3646-78.
 21. Fazekas F, Hennerici MG, Kern R, Mattle H, Thomalla G. S1-Leitlinie zur Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen der deutschen Gesellschaft für Neurologie. 2012.
 22. Thomalla G, Audebert HJ, Berger K, Fiebach JB, Fiehler JM, Neumann-Haefelin T *et al.* Bildgebung beim Schlaganfall – eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Akt Neurol* 2009(36):354-67.
 23. Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, Detre JA, Edelman RR, Jaigobin C *et al.* Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;75(2):177-85.
 24. Wintermark M, Sanelli PC, Albers GW, Bello JA, Derdeyn CP, Hetts SW *et al.* Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: a joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology and the Society of NeuroInterventional Surgery. *Journal of the American College of Radiology* 2013;10(11):828-32.
 25. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM *et al.* Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *The Journal of the American Medical Association* 2004;292(15):1823-30.
 26. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A *et al.* Stroke Magnetic Resonance Imaging Is Accurate in Hyperacute Intracerebral Hemorrhage. A Multicenter Study on the Validity of Stroke Imaging. *Stroke* 2004;35:502-06.
 27. Fiehler J, Thomalla G. [Imaging-based indications for interventional treatment of stroke]. *Der Nervenarzt* 2015 Oct;86(10):1200-8.
 28. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z *et al.* A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 2013;268(10):914-23.
 29. Demchuk AM, Goyal M, Yeatts SD, Carrozzella J, Foster LD, Qazi E *et al.* Recanalization and clinical outcome of occlusion sites at baseline CT angiography in the Interventional Management of Stroke III trial. *Radiology* 2014 Oct;273(1):202-10.
 30. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J *et al.* Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 2015;372(11):1019-30.

31. Menon BK, d'Esterre CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM *et al.* Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Radiology* 2015 May; 275(2):510-20.
32. von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W *et al.* Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR American journal of neuroradiology* 1994 Jan; 15(1):9-15; discussion 16-8.
33. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME *et al.* Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR American journal of neuroradiology* 2001 Sep; 22(8):1534-42.
34. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000 May 13; 355(9216):1670-4.
35. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM *et al.* Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* 2015 Apr; 10(3):439-48.
36. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A *et al.* Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 2015; 372(24):2296-306.
37. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ *et al.* A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine* 2015 Jan 1; 372(1):11-20.
38. Luo G, Mo D, Tong X, Liebeskind DS, Song L, Ma N *et al.* Factors Associated with 90-Day Outcomes of Patients with Acute Posterior Circulation Stroke Treated By Mechanical Thrombectomy. *World neurosurgery* 2017 Oct 05.
39. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: A systematic review. *Jama* 2015; 313(14):1451-62.
40. Group TNLoNDaSr-PSS. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 1995; 333(24):1581-88.
41. Mahon BR, Nesbit GM, Barnwell SL, Clark W, Marotta TR, Weill A *et al.* North American clinical experience with the EKOS MicroLysis infusion catheter for the treatment of embolic stroke. *Journal of the American Medical Association* 2003(24):534 –38.
42. Costalat V, Machi P, Lobotesis K, Maldonado I, Vendrell JF, Riquelme C *et al.* Rescue, Combined, and Stand-Alone Thrombectomy in the Management of Large Vessel Occlusion Stroke Using the Solitaire Device: A Prospective 50-Patient Single-Center Study. *Stroke* 2011(42):1929-35.
43. Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: A systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006(37):922–28.

44. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD *et al.* Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *New England Journal of Medicine* 2013;368(10):893-903.
45. Gonzalez RG, Furie KL, Goldmacher GV, Smith WS, Kamalian S, Payabvash S *et al.* Good outcome rate of 35% in IV-tPA-treated patients with computed tomography angiography confirmed severe anterior circulation occlusive stroke. *Stroke* 2013 Nov;44(11):3109-13.
46. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C *et al.* Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 1999(282):2003–11.
47. Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of Intra-Arterial Fibrinolysis for Acute Ischemic Stroke- Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2010;41:932-37.
48. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke* 1998;29:4-11.
49. Mazighi M, Meseguer E, Labreuche J, Amarenco P. Bridging Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2012(43):1302-08.
50. Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, Laissy JP, Meseguer E, Lavallee PC *et al.* Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *The Lancet Journal of Neurology* 2009(8):802– 09.
51. Rubiera M, Ribo M, Pagola J, Coscojuela P, Rodriguez-Luna D, Maisterra O *et al.* Bridging intravenous-intra arterial rescue strategy increases recanalization and the likelihood of a good outcome in nonresponder intravenous tissue plasminogen activator-treated patients: a casecontrol study. *Stroke* 2011(42):993–97.
52. Stampfl S, Hartmann M, Ringleb PA, Haehnel S, Bendszus M, Rohde S. Stent Placement for Flow Restoration in Acute Ischemic Stroke: A Single Center Experience with the Solitaire Stent System. *American Journal of Neuroradiology* 2011(32):245– 48.
53. Grunwald IQ, Wakhloo AK, Walter S, Molyneux AJ, Byrne JV, Nagel S *et al.* Endovascular Stroke Treatment Today. *American Journal of Neuroradiology* 2011(32):138-243.
54. Schroth G, Mattle HP, Zubler C, Ozdoba C. Interventionelles Management des Schlaganfalls. *Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie* 2013;14(4):163-72.
55. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005(36):1432-38.
56. Brekenfeld C, Schroth G, El-Koussy M, et al. Mechanical thromboembolectomy for acute ischemic stroke: comparison of the catch thrombectomy device and the Merci Retriever in vivo. *Stroke* 2008(39):1213-19.

57. Rohde S, Jansen O, Bendszus M. Neuro-Thrombektomie - Mechanische Rekanalisierung akuter zerebraler Gefäßverschlüsse. *Intensivmedizin* up2date2014(10):40-56.
58. Clark W, Lutsep H, Barnwell S, Nesbit G, Egan R, North E *et al.* The Penumbra Pivotal Stroke Trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*2009(40):2761 –.
59. Mocco J, Hanel RA, Sharma J, *et al.* Use of a vascular reconstruction device to salvage acute ischemic occlusions refractory to traditional endovascular recanalization methods. *Journal of Neurosurgery*2010(112):557-62
60. Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C *et al.* Stent-Assisted Mechanical Recanalization for Treatment of Acute Intracerebral Artery Occlusions. *Stroke*2010;41:2559-67.
61. Park H, Hwang G, Jin SC, Jung C, Bang JS. A retrieval thrombectomy technique with the Solitaire stent in a large cerebral artery occlusion. *Acta Neurochir*2011;153:1625-31.
62. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG *et al.* Solitaire flow restoration device versus the Merci retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*2012;380:1241-49.
63. Lichy C, Hacke W. Schlaganfall. *Internist*2010(51):1003–12.
64. Pfefferkorn T, Yaldizli Ö. Schlaganfall. In: Diener HC, Hacke W, Forsting M, editors. Stuttgart: Thieme Verlag; 2004. p. 43-48.
65. Eschenfelder CC, Zeller JA, Stingele R. Schlaganfall -Ursachen und Klassifikation. *Hämostaseologie*2006(26):298–308.
66. Ziegenfuß T. Zerebrovaskuläre Notfälle. *Notfallmedizin*2011:368-74.
67. Brandt T, Hohlfeld R, Noth J, Reichmann H. Der ischämische Schlaganfall: Eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie Stuttgart: Kohlhammer; 2007.
68. Kunze S, Hacke W, Schwab S. Klinik und Therapie des raumfordernden Mediainfarktes. *Deutsches Ärzteblatt*1999;96(42):2670-77.
69. Hermann DM, Steiner T, Diener HC. Vaskuläre Neurologie: Zerebrale Ischämien, Hämorrhagien und vaskuläre Demenz: Georg Thieme Verlag; 2010.
70. Smith WS, Lev MH, English JD, Camargo EC, Chou M, Johnston SC *et al.* Significance of Large Vessel Intracranial Occlusion Causing Acute Ischemic Stroke and TIA. *Stroke*2009:3834-40.
71. Rangaraju S, Owada K, Noorian A, Glenn B, Belagaje S, Anderson A *et al.* A comparison of infarct volumes in patients with large vessel occlusions based on treatment modality: a retrospective analysis. *Journal of NeuroInterventional Surgery*2012(4):A11-A12.
72. Rai AT, Carpenter JS, Raghuram K, Roberts TD, Rodgers D, Hobbs GR. Endovascular therapy yields significantly superior outcomes for large vessel occlusions compared with intravenous thrombolysis: is it time to randomize? *J NeuroIntervent Surg*2013(5):430–34.
73. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R *et al.* Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*2013(368):904-13.

74. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N *et al.* Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *New England Journal of Medicine* 2015;372(11):1009-18.
75. Moftakhar P, English JD, Cooke DL, Kim WT, Stout C, Smith WS *et al.* Density of Thrombus on Admission CT Predicts Revascularization Efficacy in Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2013(44):243-45.
76. Mokin M, Morr S, Natarajan SK, Lin N, Snyder KV, Hopkins LN *et al.* Thrombus density predicts successful recanalization with Solitaire stent retriever thrombectomy in acute ischemic stroke. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2014;0:1-4.
77. Barreto SD, Albright KC, Hallevi H, Grotta JC, Noser EA, Khaja AM *et al.* Thrombus Burden Is Associated With Clinical Outcome After Intra-Arterial Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2008(39):3231-35.
78. Nakiri GS, Castro-Afonso LH, Monsignore LM, Dias FA, Alessio-Alves FF, Fabio SR *et al.* Experience on Mechanical Thrombectomy for Acute Stroke Treatment in a Brazilian University Hospital. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 2017 Jan 05.
79. Heck, Fresenius. *Klinikmanual Anästhesie*. Springer; 2008.
80. Offermanns S. *Pharmakologie und Toxikologie* 2012.
81. Jurk K, Kehrel BE. Die zentrale Rolle der Thrombozyten im neuen Verständnis der Hämostase. *Hämostaseologie* 2005;25(1):39-49.
82. Langer H, Gawaz M. Die Gerinnungskaskade – Mechanismen und klinische Implikationen. *Herz* 2005(30):170-75.
83. Bouma B, Mosnier L. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)--how does thrombin regulate fibrinolysis? *Annals of Medicine* 2006;36(6):378-88.
84. Stamler BC. A new era of stroke prevention in atrial fibrillation: comparing a new generation of oral anticoagulants with warfarin. *International Archives of Medicine* 2013;6:46-46.
85. Undas A, Slowik A, Wolkow P, Szczudlik A, Tracz W. Fibrin clot properties in acute ischemic stroke: relation to neurological deficit. *Thrombosis Research* 2010(125):357–61.
86. Collet JP, Park D, Lesty C, Soria J, Soria C, Montalescot G *et al.* Influence of fibrin network conformation and fibrin fiber diameter on fibrinolysis speed. Dynamic and structural approaches by confocal microscopy. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000(20):1354-61.
87. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, *et al.* CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke* 2011(42):1237-43.
88. Marder VJ, Chute DJ, Starkman S, Abolian AM, Kidwell C, Liebeskind D *et al.* Analysis of Thrombi Retrieved From Cerebral Arteries of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2006(37):2086-93.
89. Niesten JM, van der Schaaf IC, van Dam L, Vink A, Vos JA, Schonewille WJ *et al.* Acute Stroke Patients Is Correlated with Stroke Subtype and Thrombus Attenuation. *PLOS ONE* 2014;9(2).

90. Yuki I, Kan I, Vinters HV, Kim RH, Golshan A, Vinuela FA *et al.* The Impact of Thromboemboli Histology on the Performance of a Mechanical Thrombectomy Device. *American Journal of Neuroradiology*2012;33:643-48.
91. Almekhlafi MA, Hu WY, Hill MDARN. Calcification and endothelialization of thrombi in acute stroke. *Annals of Neurology*2008;64(3):244-48.
92. Ajjan RA, Standeven KF, Khanbhai M, Phoenix F, Gersh KC, Weisel JW *et al.* Effects of Aspirin on Clot Structure and Fibrinolysis Using a Novel In Vitro Cellular System. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*2009;29:712-17.
93. Pötzsch B. Antikoagulation. *Medizinische Klinik- Intensivmed Notfmedizin*2013(108):325–36.
94. Jerkeman A, Astermark J, Hedner U, Lethagen S, Olsson CG, Berntorp E. Correlation between Different Intensities of Anti-Vitamin K Treatment and Coagulation Parameters. *Thrombosis Research*2000(98):467–71.
95. Larsen R. *Blutgerinnung*2012.
96. Luxembourg B, Krause M, Lindhoff-Last E. Basiswissen Gerinnungslabor. *Deutsches Ärzteblatt*2007;104(21):1489–98.
97. Monaco L, Biagi C, Conti V, Melis M, Donati M, Venegoni M *et al.* Safety profile of the direct oral anticoagulants: an analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *British journal of clinical pharmacology*2017 Jan 10.
98. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*2009;48(1):1-22.
99. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Guinet C, Gourmelin Y *et al.* Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost*2012;107(2):379-87.
100. Pollack CVJ, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA *et al.* Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *New England Journal of Medicine*2015;373(6):511-20.
101. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL *et al.* Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *New England Journal of Medicine*2015;373(25):2413-24.
102. Aguilar MI, Hart R. Oral Anticoagulants Versus Antiplatelet Therapy for Preventing Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and No History of Stroke or Transient Ischemic Attacks. *Stroke*2008(39):1399-400.
103. Group EAFTS. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet*1993;342(8882):1255-62.
104. Rizos T, Horstmann S, Jenetzky E, Spindler M, Gumbinger C, Möhlenbruch M *et al.* Oral Anticoagulants – A Frequent Challenge for the Emergency Management of Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Diseases*2012(34):411-18.
105. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*2007;146(12):857-67.
106. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Fillion KB, Eisenberg MJ. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran

- Rivaroxaban Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology* 2012;110(3):153-460.
107. Fanola CL, Giugliano RP, Ruff CT, Trevisan M, Nordio F, Mercuri MF *et al*. A novel risk prediction score in atrial fibrillation for a net clinical outcome from the ENGAGE AF-TIMI 48 randomized clinical trial. *European heart journal* 2017 Jan 06.
 108. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6):110-12.
 109. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM *et al*. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;363(9425):1925-33.
 110. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A *et al*. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38(5):1655-711.
 111. Newman DH, Zhitomirsky I. The prevalence of nontherapeutic and dangerous international normalized ratios among patients receiving warfarin in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2006;48(2):182-89.
 112. Indredavik B, Rohweder G, Lydersen S. Frequency and effect of optimal anticoagulation before onset of ischaemic stroke in patients with known atrial fibrillation. 2005;258(2):133-44.
 113. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV *et al*. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2003;349(11):1019-26.
 114. O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, Kearon C, Silva J, Bradley C *et al*. Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: an observational study. *Lancet* 2006;5:749–54.
 115. Poisson SN, Nguyen-Huynh MN, Johnston SC, Furie KL, Lev MH, Smith WS. Intracranial Large Vessel Occlusion as a Predictor of Decline in Functional Status After Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2011(42):44-47.
 116. Qureshi AI, Ringer AJ, Fareed M, Suri K, Guterman LR, Hopkins LN. Acute Interventions for Ischemic Stroke: Present Status and Future Directions. *Journal of Endovascular Therapy* 2000;7(5):423-28.
 117. Sheehan FH, Braunwald E, Canner P, Dodge HT, Gore J, Van Natta P *et al*. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI Phase I) trial. *Circulation* 1987;75(4):817-29.
 118. Fugate JE, Klunder AM, Kallmes DF. What Is Meant by “TICI”? *American Journal of Neuroradiology* 2013;34: 1792-97.

119. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J *et al.* Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:109-37.
120. Papanagiotou P, Roth C, Walter S, Behnke S, Politi M, Fassbender K *et al.* Treatment of acute cerebral artery occlusion with a fully recoverable intracranial stent: a new technique. *Circulation* 2010;121(23):2605-06.
121. Urban P. *Klinisch-neurologische Untersuchungstechniken*: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
122. Murtagh B, Smalling RW. Cardioembolic stroke. *Current atherosclerosis reports* 2006 Jul;8(4):310-6.
123. MacDougall NJ, Amarasinghe S, Muir KW. Secondary prevention of stroke. *Expert review of cardiovascular therapy* 2009 Sep;7(9):1103-15.
124. Arboix A, Alió J. Cardioembolic Stroke: Clinical Features, Specific Cardiac Disorders and Prognosis. *Current Cardiology Reviews* 2010 04/10;6(3):150-61.
125. Sherman DG, Goldman L, Whiting RB, Jurgensen K, Kaste M, Easton JD. Thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Archives of Neurology* 1984;41(7):708-10.
126. Miller VT, Pearce LA, Feinberg WM, Rothrock JF, Anderson DC, Hart RG. Differential effect of aspirin versus warfarin on clinical stroke types in patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Neurology* 1996;46(1):138-240.
127. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, Anderson DC, Rothrock JF, Albers GW *et al.* Cardioembolic vs. Noncardioembolic Strokes in Atrial Fibrillation: Frequency and Effect of Antithrombotic Agents in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Studies. *Cerebrovasc Diseases* 2000;10:39-43.
128. Giray S, Ozdemir O, Bas DF, Inanc Y, Arlier Z, Kocaturk O. Does stroke etiology play a role in predicting outcome of acute stroke patients who underwent endovascular treatment with stent retrievers? *Journal of the neurological sciences* 2017 Jan 15;372:104-09.
129. Kimura K, Iguchi Y, Yamashita S, Shibazaki K, Kobayashi K, Inoue T. Atrial fibrillation as an independent predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences* 2008 4/15;267(1-2):57-61.
130. Boeckh-Behrens T, Schubert M, Förchler A, Prothmann S, Kreiser K, Zimmer C *et al.* The Impact of Histological Clot Composition in Embolic Stroke. *Clinical Neuroradiology*. [journal article]. 2016;26(2):189-97.
131. Gunning GM, McArdle K, Mirza M, Duffy S, Gilvarry M, Brouwer PA. Clot friction variation with fibrin content; implications for resistance to thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 2017 Jan 02.
132. Undas A. Fibrin clot properties and their modulation in thrombotic disorders. *Thrombosis and Haemostasis* 2014;112(1).
133. Hacke W, Diener HC. [Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. What is the position after the latest study results?]. *Der Nervenarzt* 2015 Jun;86(6):719-24.
134. Fransen PS, Berkhemer OA, Lingsma HF, Beumer D, van den Berg LA, Yoo AJ *et al.* Time to Reperfusion and Treatment Effect for Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology* 2016 Feb 1;73(2):190-6.

135. Minnerup J, Wersching H, Teuber A, Wellmann J, Eyding J, Weber R *et al.* Outcome After Thrombectomy and Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Prospective Observational Study. *Stroke*2016 Jun;47(6):1584-92.
136. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A *et al.* Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*2017 Aug;12(6):641-52.
137. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C *et al.* Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*2016 Jan;11(1):134-47.
138. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T *et al.* Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*2016 2016/10/01/;15(11):1138-47.
139. Kidwell CS, Saver JL, Carneado J, Sayre J, Starkman S, Duckwiler G *et al.* Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke*2002 Mar;33(3):717-24.
140. Mosimann PJ, Sirimarco G, Meseguer E, Serfaty JM, Laissy JP, Labreuche J *et al.* Is intracerebral hemorrhage a time-dependent phenomenon after successful combined intravenous and intra-arterial therapy? *Stroke*2013 Mar;44(3):806-8.
141. Seiffge DJ, Hooff RJ, Nolte CH, Bejot Y, Turc G, Ikenberg B *et al.* Recanalization Therapies in Acute Ischemic Stroke Patients: Impact of Prior Treatment With Novel Oral Anticoagulants on Bleeding Complications and Outcome. *Circulation*2015 Sep 29;132(13):1261-9.
142. Ibrahim MM, Sebastian J, Hussain M, Al-Hussain F, Uchino K, Molina C *et al.* Does current oral antiplatelet agent or subtherapeutic anticoagulation use have an effect on tissue-plasminogen-activator-mediated recanalization rate in patients with acute ischemic stroke? *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*2010;30(5):508-13.
143. Stanford SN, Sabra A, D'Silva L, Lawrence M, Morris RHK, Storton S *et al.* The changes in clot microstructure in patients with ischaemic stroke and the effects of therapeutic intervention: a prospective observational study. *BMC Neurology*2015 03/1515:35.
144. Chen CJ, Ding D, Starke RM, Mehndiratta P, Crowley RW, Liu KC *et al.* Endovascular vs medical management of acute ischemic stroke. *Neurology*2015;85:1-11.
145. Singer OS, Berkefeld J, Nolte CH, Bohner G, Haring HP, Trenkler J *et al.* Mechanical Recanalization in Basilar Artery Occlusion: The ENDOSTROKE Study. *Annals of Neurology*2015;77:415-24.
146. Eljovich L, Goyal N, Mainali S, Hoit D, Arthur AS, Whitehead M *et al.* CTA collateral score predicts infarct volume and clinical outcome after

endovascular therapy for acute ischemic stroke: a retrospective chart review. *J Neurointerv Surg* 2015 May 20.

147. Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, Liebeskind DS, Smith WS.

Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCI and Multi MERCI Part I trials. *Stroke* 2007;38:1274-80.

148. Schonewille WJ, Algra A, Serena J, Molina CA, Kappelle LJ. Outcome in patients with basilar artery occlusion treated conventionally. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2005;76:1238-41.

149. Linfante I, Walker GR, Castonguay AC, Dabus G, Starosciak AK, Yoo AJ *et al.* Predictors of Mortality in Acute Ischemic Stroke Intervention: Analysis of the North American Solitaire Acute Stroke Registry. *Stroke* 2015 Aug;46(8):2305-8.

150. Danière F, Lobotesis K, Machi P, Eker O, Mourand I, Riquelme C *et al.* Patient Selection for Stroke Endovascular Therapy— DWI-ASPECTS Thresholds Should Vary among Age Groups: Insights from the RECOST Study. *American Journal of Neuroradiology* 2015 January 1, 2015;36(1):32-39.

151. Castonguay AC, Zaidat OO, Novakovic R, Nguyen TN, Taqi MA, Gupta R *et al.* Influence of age on clinical and revascularization outcomes in the North American Solitaire Stent-Retriever Acute Stroke Registry. *Stroke* 2014 Dec;45(12):3631-6.

152. Stollberger C, Finsterer J. Presentation, therapy and outcome of patients with ischemic stroke under new oral anticoagulants. *Neurologia i neurochirurgia polska* 2014;48(2):136-40.

11 Danksagung

Im Nachfolgenden möchte ich meinen Dank Menschen entgegenbringen, welche mich während des gesamten Arbeitsprozesses der Doktorarbeit unterstützt und ermutigt haben.

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Faßbender, Klinikdirektor der Neurologie am Universitätsklinikum des Saarlandes, für die Bereitstellung sowie Betreuung der Doktorarbeit bedanken.

Des Weiteren gilt ein besonderer Dank an Frau PD Dr. Walter für die wissenschaftliche und methodische Unterstützung. Zahlreiche fachliche Gespräche sowie zielführende Diskussionen und eine stetige Hilfestellung ließen mich auf dem Weg der Fertigstellung meiner Arbeit immer wieder neue Ansätze und Aspekte erkennen. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich an dieser Stelle herzlich bedanken.

Ein weiterer Dank gilt Frau Halmer, Herrn Lesmeister sowie Frau Sigel für die äußerst konstruktive und tatkräftige Unterstützung in der Planung der Arbeit sowie der Datenauswertung. Mit großem Engagement stand mir immer tatkräftige Hilfe zur Seite.

Zuletzt gilt ein ganz besonderer Dank meinen Eltern, die mir während des gesamten Medizinstudiums mit Rat und Tat zur Seite standen, und mich auf meinem Weg stets unterstützt haben.